Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Die fibrinolytische Aktivität im Urin bei Patientinnen mit Präeklampsie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hilmar May
aus Göttingen

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0124

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Die fibrinolytische Aktivität im Urin bei Patientinnen mit Präeklampsie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hilmar May
aus Göttingen

1969

UNIV.
LEIDEN
BSL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

Berichterstatter: Professor Dr. med. V. Probst

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

I N H A L T

Seite

Einleitung..... 1

Fragestellung..... 4

Methodik der Untersuchungen..... 5

A. Untersuchungen bei gesunden Probanden..... 8
1. Festlegung einer geeigneten Urinkonzentration..... 8
2. Fibrinolytische Aktivität bei gesunden Probanden, Schwangeren und Wöchnerinnen... 10
3. Urokinaseausscheidung an verschiedenen Tagen..... 11
4. Vergleich der fibrinolytischen Aktivität im Urin mit der gereinigter Urokinase..... 11
5. Einfluß von Lagerung, p_H, und Gefriertauen auf die Urokinaseaktivität..... 13

B. Untersuchungen bei gesunden Schwangeren und Wöchnerinnen..... 19
1. Ergebnisse bei gesunden Schwangeren..... 19
2. Ergebnisse bei gesunden Wöchnerinnen..... 23

C. Untersuchungen bei Patientinnen mit Präeklampsie..... 28
1. Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität im Urin während der Schwangerschaft..... 28
2. Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität im Urin im Wochenbett..... 33

Seite

3. Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität im Urin während der Schwangerschaft und im Wochenbett..... 40

D. Untersuchungen bei Patientinnen mit intravasaler Gerinnung..... 43

Zusammenfassung..... 49

Literatur..... 52

E I N L E I T U N G

Die Eigenschaft von Gewebe, eine Fibrinolyse zu erzeugen, wurde erstmals vor 50 Jahren entdeckt. Als plasminogenreiches Fibrin (Rinderfibrinogen) zur Verfügung stand und gezeigt werden konnte, daß die sogenannte fibrinolytische Aktivität im Gewebe durch Aktivatoren des fibrinolytischen Fermentsystem verursacht wird, waren weitere Untersuchungen möglich.(6)

Die Entwicklung ging nun derart vor sich, daß zuerst die Extraktion und Bestimmung des Aktivator erfolgte. Später war es dann möglich, durch histochemische Methoden den Aktivator in bestimmten Geweben und Zellen zu lokalisieren. Der letzte Schritt bei der Erforschung des Gewebsaktivator war seine Reindarstellung.

Die Extraktion und Reindarstellung war mittels einer starken Kaliumrhodanidlösung und Säurefällung möglich.(4) Bei der Bestimmung der Konzentration des Plasminogenaktivators in den Organen des Menschen und verschiedener Tiere fiel eine große Streubreite in der Aktivatorkonzentration auf. Dennoch erfolgte eine Einteilung der Organe nach Durchschnittskonzentrationen.(1) (Aktivatoreneinheit pro Gramm frischen Gewebes.)

Organe mit hoher Aktivität sind Uterus, Glandula thyreoidea, Nebenniere, Prostata, Lymphknoten. Eine geringe oder gar keine Aktivität besitzen Leber, Milz, Hoden und Gehirn. Da die fibrinolytische Aktivität im normalen En-

dometrium mit dem Menstruationscyclus schwankt und in der Sekretionsphase erhöht ist, ist eine Beziehung zu den weiblichen Sexualhormonen zu vermuten. Eine Erhöhung der Aktivität ist bei Patientinnen mit glandulärcystischer Hyperplasie und proliferativer Blutung zu sehen. Ein Beweis des hormonalen Effektes war durch die Applikation von Östradiol bei Ratten möglich.(2)

Todd konnte auf Grund seiner histochemischen Untersuchungen zeigen, daß zwischen der Höhe der fibrinolytischen Aktivität und dem Grad der Vaskularisierung des Gewebes Zusammenhänge bestehen. In Meningen, arterieller Adventitia und Periost fanden sich eine hohe Aktivität des Aktivator.(5,14,18) Todd fand, daß die fibrinolytische Aktivität der Gewebe an die kleinen Gefäße, hauptsächlich an die kleinen Venen und Kapillaren, gebunden ist. Besonders die Endothelzellen der Venen sind reich an Plasminogenaktivatoren.(19,20) Da so reich vaskularisierte Organe wie Leber, Milz und Plazenta praktisch keine fibrinolytische Aktivität besitzen, hat es den Anschein, als ob Organe und Gewebe mit funktioneller- nicht nutritiver- Blutversorgung in ihrem Gefäßsystem und Kapillarbett keine hohe fibrinolytische Aktivität benötigen. Die Entdeckung, daß die fibrinolytische Aktivität der Gewebe an genau definierbare Zellen gebunden ist, hatte auf die Entwicklung weiterer Ideen über die biologische Bedeutung der Fibrinolyse Einfluß. Wenn der Aktivator sogar in Geweben mit stärkster Aktivität auf bestimmte Zellen beschränkt ist, bedeutet es, daß die Aktivität lokal sehr hoch ist. (19,20)

Ein interessantes Organ ist die Niere, da das funktionelle Nierenparenchym eine relativ niedrige Aktivität besitzt, während die bindegeweblichen Strukturen in einem höheren Aktivitätsbereich liegen. Die Niere könnte eventuell eine Brücke zwischen fibrinolytischer Aktivität im Urin und im Blut darstellen.

Die fibrinolytische Aktivität im Blut und Harn wird durch einen Plasminogenaktivator verursacht. Der Harnaktivator entspricht der Urokinase. Man glaubte, der Harnaktivator sei der durch die Nieren ausgeschiedene Blutaktivator. Jedoch konnte durch Verabreichung hochgereinigter Urokinasepräparate eine gesteigerte Ausscheidung des Aktivator im Urin nicht nachgewiesen werden. Wahrscheinlich geht die Urokinase nicht vom Blut in den Urin über.(11,13)

Am einfachsten wäre die Vorstellung, daß der Gewebeaktivator die primäre Ausgangsstufe, der Blutaktivator das Umwandlungsprodukt und die Urokinase die Ausscheidungsform des Plasminogenaktivators ist.(12) Für diese Annahme scheinen die Untersuchungen von McCall und Kline zu sprechen, die gleiche biochemische Eigenschaften bei der Untersuchung von Gewebeaktivator und Urokinase fanden.(10)

Gereinigte Urokinase ist ein farbloses Protein, das bei 50° C in einem p_H- Bereich von p_H 1 bis p_H 10 stabil ist, bei höheren Temperaturen liegt die Stabilität mehr im sauren Bereich. Bei p_H 7,25 sind 50% der Urokinase bei einer Temperatur von 80° C zerstört.(12a)

Im Urin wird Urokinase im sauren Milieau schneller inaktiviert.

Fragestellung

In Hundeversuchen sind Untersuchungen über das fibrinolytische System des Nierenvenen- und des peripheren Venenblutes bei normalen und geschädigten Nieren angestellt worden. Eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität und eine Verminderung von Plasminogen und Fibrinogen fanden sich im Nierenvenenplasma normaler Hunde. Bei Hunden, die mit Quecksilberchlorid vergiftet wurden, konnte man eine Hemmung der fibrinolytischen Aktivität im Nierenvenenplasma, gefolgt von einer Steigerung des Plasminogen- und Fibrinogenspiegel, beobachten. Im Nierenvenenplasma normaler Hunde konnten Fibrinogen- Abbauprodukte nachgewiesen werden, in dem vergifteter nicht, was für eine Hemmung der Fibrinolyse spricht.(21)

Da im Tierversuch durch eine Nierenschädigung diese Veränderungen hervorgerufen werden, soll die fibrinolytische Aktivität in der Klinik bei Normalpersonen und bei Patientinnen mit Nierenveränderungen infolge von Spätgestosen verglichen werden.

Ferner konnte gezeigt werden, daß eine Nierenschädigung zu einer Hemmung der fibrinolytischen Aktivität im Blut der Nierenvenen führt, die wahrscheinlich auf eine Hemmung der Freisetzung des Gewebsaktivator beruht. Weiter ergaben Untersuchungen von Todd, daß die Urokinase aus der Niere stammt.(21)

Die Ergebnisse von Nierenbiopsien ergaben, daß die Niere in der Spätschwangerschaft morphologisch nur wenig verändert ist. Wegen der vermehrten Eiweißreab-

sorption aus dem Primärharn zeigen die Tubulusepithelien eine leichte trübe Schwellung. Bei der Präeklampsie finden sich hauptsächlich Schäden am Glomerulum. Die Glomerula sind geschwollen und ischämisch, die Gefäßschlingen verklumpt, die Kapselräume gewöhnlich stark eingeengt. Im Frühstadium der Eklampsie weicht der morphologische Befund oft nur wenig von der Norm ab. Im Spätstadium zeigt sich das gleiche Bild wie bei der Präeklampsie.(3,8,9,15-17)

Eine weitere wichtige Erkenntnis erbrachte die Nierenbiopsie: Die morphologischen Veränderungen bei Gestationstoxikosen bilden sich nach der Entbindung sehr schnell wieder zurück. Schon 12 Stunden post partum konnte eine deutliche Besserung beobachtet werden, 24 Stunden später bestand nur noch eine vermehrte Blutfülle, nach einigen Tagen entsprach der Befund meist wieder der Norm.(8)

Es war nun in der vorliegenden Arbeit zu klären, inwieweit die morphologischen Veränderungen in der Niere bei den Präeklampsien, die ja zu einer Proteinurie führen, ebenfalls Veränderungen in der Urokinaseausscheidung nach sich ziehen.

Methodik

Die Messung der Urokinasekonzentration im Urin wurde mittels der Fibrinplattenmethode nach Astrup (7) durchgeführt.

Prinzip

Bei festgelegter Fibrinkonzentration wird in einer bestimmten Zeit aus der Größe des Lysehofes auf den Plasmingehalt der Testflüssigkeit geschlossen.

Reagenzien:

Diaethylnatriumbarbituricum (Merck)
NaCl
Rinderfibrinogen (Behring)
Topostasin (Roche)
Agar Agar (Merck)

Die Herstellung von Michaelispuffer.

10,3 g Diaethylnatriumbarbituricum (Merck) und 5,85 g NaCl werden in 1000 ml Aqua destillata gelöst. Zu 957 ml dieser Lösung werden 43 ml 0,05 Mol HCl gegeben. Der p_H wird auf 7,8 eingestellt.

Herstellung der Fibrinplatten nach Astrup.

Man löst zwei Röhrchen Rinderfibrinogen (Behring) = 120 mg in je 10 ml Michaelispuffer im Wasserbad bei 37° C.

3,75 g Agar Agar werden in 250 ml Michaelispuffer bis zum Klarwerden gekocht. Nach Abkühlen der Agarlösung auf 45° C werden 80 ml der Agar Agar- Lösung mit 20 ml = 120 mg des gelösten Rinderfibrinogen (Behring) versetzt. Von diesem Gemisch werden je 15 ml in eine geschliffene Petrischale gegeben. Nach Erkalten der Agar- Fibrinogenlösung werden die Fibrinplatten zwei Stunden lang mit 2 ml einer Topostasinlösung überschichtet.

Diese Topostasinlösung wird hergestellt, indem eine

Ampulle Topostasin = 3000 N.I.H.- Einheiten Thrombin in 60 ml Michaelispuffer gelöst wird. Danach Abspülen der Platten mit Aqua destillata und auf Fließpapier abtrocknen lassen.

Kurz vor Gebrauch werden in jede Platte in symmetrischer Anordnung mit einem Korkbohrer 9 Löcher mit einem Durchmesser von je 7 mm gestanzt. Das ausgestanzte Material wird mit einer Pipette und einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt.(Abb. 1)

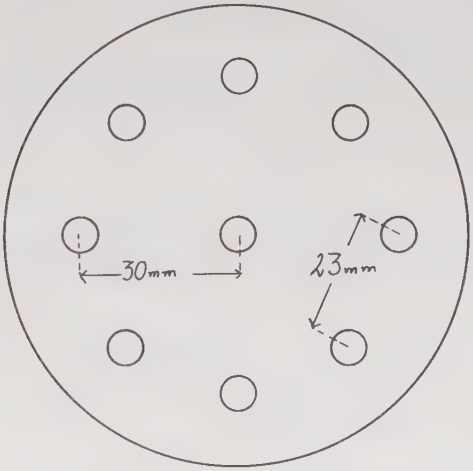

Abb. 1 Anordnung der Auftragstellen auf einer Fibrinplatte für die Fibrinolysemessung.

In jedes dieser Löcher werden 0,02 ml des zu untersuchenden Materials aufgetragen. Die beschickte Platte wird 20 Stunden bei 37° C im Brutschrank inkubiert.

Nach dem Ausmessen des Durchmesser des Lysehofes kann die gelyste Fläche berechnet werden. Der gewonnene Wert ist proportional der fibrinolytischen Aktivität des ausgetesteten Materials.

Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

Zunächst mußte geklärt werden,

1.) welche Konzentration des Urins erforderlich ist, um auf den Fibrinplatten gut ablesbare Lysehöfe zu erlangen,
2.) ob bei gesunden Probanden, Schwangeren und Wöchnerinnen Unterschiede in der Urokinase- Ausscheidung vorliegen,
3.) ob unterschiedliche Urokinasemengen an verschiedenen Tagen ausgeschieden werden,
4.) welche Konzentration gereinigter Urokinase der gefundenen fibrinolytischen Aktivität im Urin entspricht,
5.) ob durch Lagerung, Veränderung des p_Hs oder Einfrieren und Auftauen Veränderungen der Urokinaseaktivität auftreten.

1.) Festlegung einer geeigneten Urinkonzentration für die Fibrinplattenmethode.

Es wurden Urinportionen unverdünnt, sowie 1:5, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40 und 1:50 bis 1:100 mit Aqua destillata verdünnt und aufgetragen. Dabei zeigte sich, daß ab Verdünnung 1:60 nur ungenügend ablesbare Werte zu erlangen sind. Die Durchschnittswerte

der Lysehöfe von 5 gesunden Probanden in den Konzentrationen unverdünnt bis 1:50 sind in Tab. 1 und Abb. 2 dargestellt. Für die weiteren Untersuchungen wurden nur Urinverdünnungen bis 1:30 verwendet, weil dadurch der günstigste Bereich erfaßt wurde.

Urinkonz.	Unverdünnt	1:5	1:10	1:20	1:30	1:40	1:50
Lysefläche in qmm	331	255	214	165	133	113	95

Tab. 1 Durchschnittliche Fläche des Lysehofes von 5 gesunden Probanden bei verschiedenen Urinkonzentrationen.

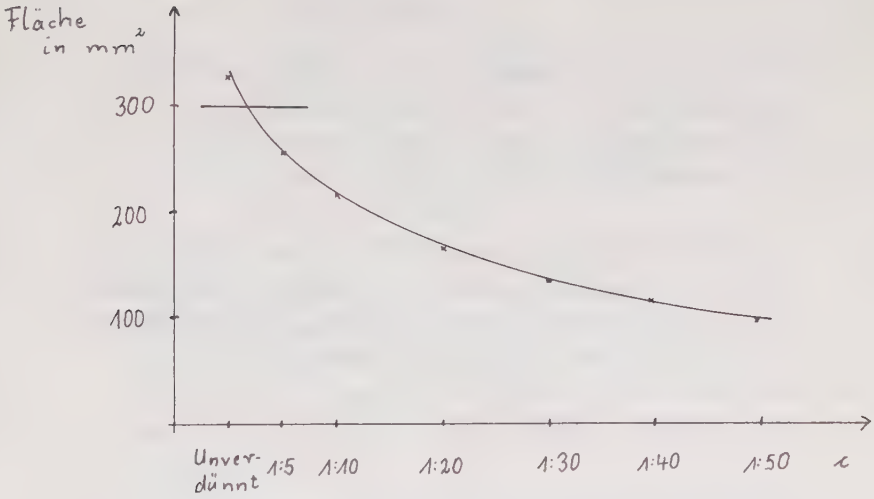

Abb. 2 Durchschnittliche Fläche des Lysehofes von 5 gesunden Probanden bei verschiedenen Urinkonzentrationen.

2.) Fibrinolytische Aktivität bei gesunden Probanden, Schwangeren und Wöchnerinnen.

Um größere Schwankungen der fibrinolytischen Aktivität im Urin von Gesunden auszuschließen, wurde von je einem gesunden Probanden, einer gesunden Schwangeren und einer gesunden Wöchnerin der Urin an 4 verschiedenen Tagen unverdünnt, 1:10, 1:20 und 1:30 aufgetragen. Die Mittelwerte der fibrinolytischen Aktivität während der 4 Tage sind in Tab. 2 und Abb. 3 aufgezeigt. Wie aus Tab. 2 und Abb. 3 zu ersehen ist, ergeben sich in der Größe der Lysehöfe zwischen Probandem, Schwangerer und Wöchnerin keine Unterschiede.

	Urinkonzentration			
	Unverdünnt	1:10	1:20	1:30
Ges. Proband	347	186	154	131
Ges. Schwangere	359	224	192	149
Ges. Wöchnerin	367	214	168	141

Lysefläche in qmm

Tab. 2 Mittelwerte der fibrinolytischen Aktivität von einem gesunden Probanden, einer gesunden Schwangeren und einer gesunden Wöchnerin während 4 verschiedener Tage.

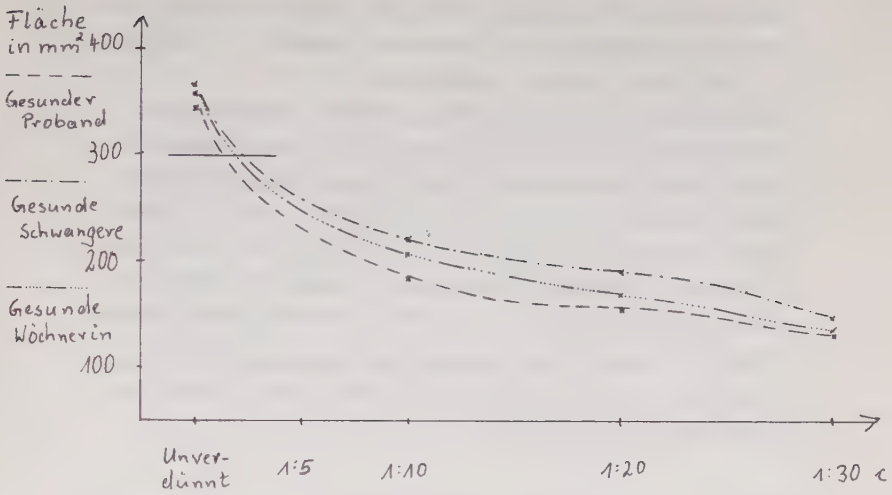

Abb. 3 Mittelwerte der fibrinolytischen Aktivität eines gesunden Probanden, einer gesunden Schwangeren und einer gesunden Wöchnerin während vier verschiedener Tage.

3.) Urokinase- Ausscheidung an verschiedenen Tagen.

Die Urokinasekonzentration einer gesunden Person an 4 verschiedenen Tagen wich nur gering von dem in Tab. 2 und Abb. 3 angegebenen Mittelwert ab, so daß für die weiteren Untersuchungen eine gleichmäßige Ausscheidung der Urokinase vorausgesetzt werden konnte.

4.) Vergleich der im Urin gefundenen fibrinolytischen Aktivität mit der Aktivität gereinigter Urokinase.

Dazu wurde "Urokinase Reference Standard" der Firma Leo Pharmacentical Products Denmark (1 Ampulle = 2400 Ploug units) verwendet.
Aus einer Ampulle Urokinase wurden Verdünnungen hergestellt, die 15,62 E bis 500 E entsprachen.
Die Fläche der Lysehöfe der verschiedenen Urokinasekonzentrationen ist in Tab. 3 und Abb. 4 dargestellt. Vergleicht man die Lysehöfe, die durch den Urin einer Normalperson, einer gesunden Graviden oder einer gesunden Wöchnerin hervorgerufen werden, (Tab. 2, Abb. 3) mit denen der Urokinaseverdünnungen, so entspricht die Aktivität im Urin etwa 100 bis 250 Ploug Einheiten.

Urokinase E/ml	15,62	31,25	62,5	100	200	300	400	500
Lysehof in qmm	189	214	269	314	346	363	398	434

Tab. 3 Lysehöfe unterschiedlicher Konzentrationen gereinigter Urokinase.

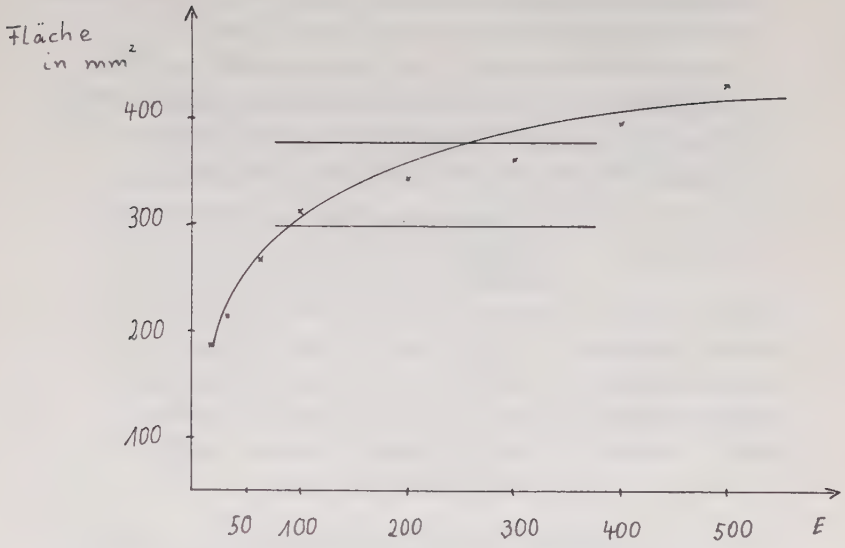

Abb. 4 Fläche der Lysehöfe bei Urokinase unterschiedlicher Konzentrationen.

5.) Einfluß von Lagerung, p_H und Gefriertauen auf die Urokinaseaktivität.

Es wurde nun untersucht, ob die Lagerung des Urins während 2, 3, 5 und 6 Stunden eine Veränderung der Aktivität mit sich bringt. Dabei wurden die einzelnen Urinportionen sowohl unverdünnt als auch in den Konzentrationen 1:1o, 1:20 und 1:30 geprüft. Wie aus Tab. 4 und Abb. 5 zu ersehen ist, tritt während der Lagerung sowohl bei dem unverdünnten Urin wie bei den einzelnen Verdünnungen, die wei-

tere Kontrollen darstellen, keine Abnahme der Urokinaseaktivität ein.
Da sich während der 6- stündigen Lagerung keine Veränderungen der fibrinolytischen Aktivität zeigten, war auch während einer weiteren Lagerung keine Veränderung der Aktivität zu erwarten.

	Urinkonzentration			
	Unverdünnt	1:10	1:20	1:30
Frischer Urin	314	177	165	143
nach 2 Stunden	380	201	143	133
nach 3 Stunden	380	177	154	113
nach 5 Stunden	314	189	154	133
nach 6 Stunden	346	189	154	133

Lysefläche in qmm

Tab. 4 Fibrinolytische Aktivität von Normalurin, der während der ersten 6 Stunden aufgetragen wurde.

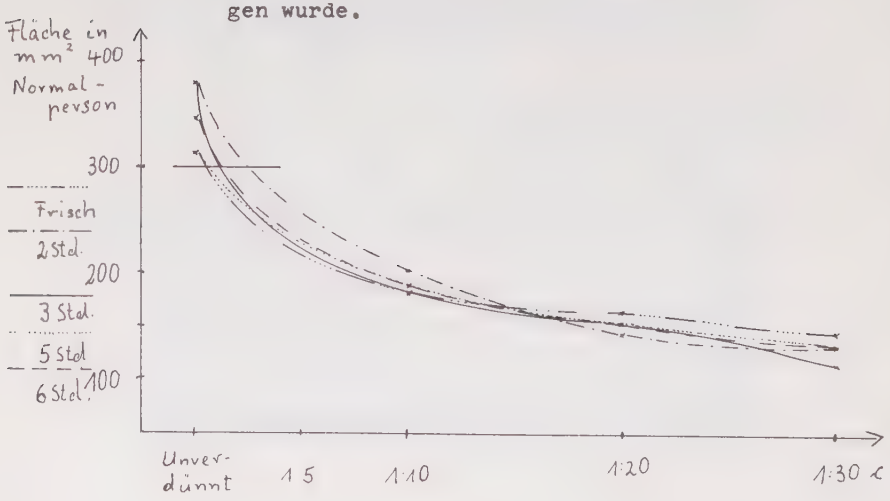

Abb. 5 Fibrinolytische Aktivität von Normalurin, der während der ersten 6 Stunden aufgetragen wurde.

Um zu klären, ob der während 24 Stunden gesammelte Urin einer einzelnen, während des Versuches frisch aufgetragenen Urinportion entspricht, wurde bei 5 Testpersonen sowohl der Sammelurin, der 24 Stunden bei 18° C gelagert wurde, als auch eine einzelne Portion des Urin untersucht.
Die fibrinolytische Aktivität der Einzelproben und die des Sammelurin, der bei 18° C gelagert wurde, sind in Tab. 5 dargestellt. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, verändert sich durch die 24 stündige Lagerung des Urin dessen Aktivität nicht.

	Unverdünnt	
	Einzelportion	Sammelurin
Proband 1	314	299
Proband 2	331	346
Proband 3	331	331
Proband 4	314	331
Proband 5	299	331

Lysefläche in qmm

Tab. 5 Fibrinolytische Aktivität im Urin bei 5 Probanden. Vergleich der Einzelportionen mit dem 24- Stunden- Sammelurin.

Die Mittelwerte für die fibrinolytische Aktivität im Urin bei 5 Probanden für die Einzelportionen und den Sammelurin sind in Tab. 6 und Abb. 6 zusammengestellt. Wie der Kurvenverlauf aus Abb. 6 zeigt,

ergibt sich, wie schon erwähnt, während der 24 stündigen Lagerung bei 18° C keine Abnahme der Aktivität im Urin.

	Urinkonzentration			
	Unverdünnt	1:10	1:20	1:30
Frischer Urin	318	193	172	135
Sammelurin	328	186	166	141

Lysefläche in qmm

Tab. 6 Vergleich der Lysehöfe von frischen Einzelportionen und Sammelurin der gleichen Probanden. Mittelwerte von 5 Probanden.

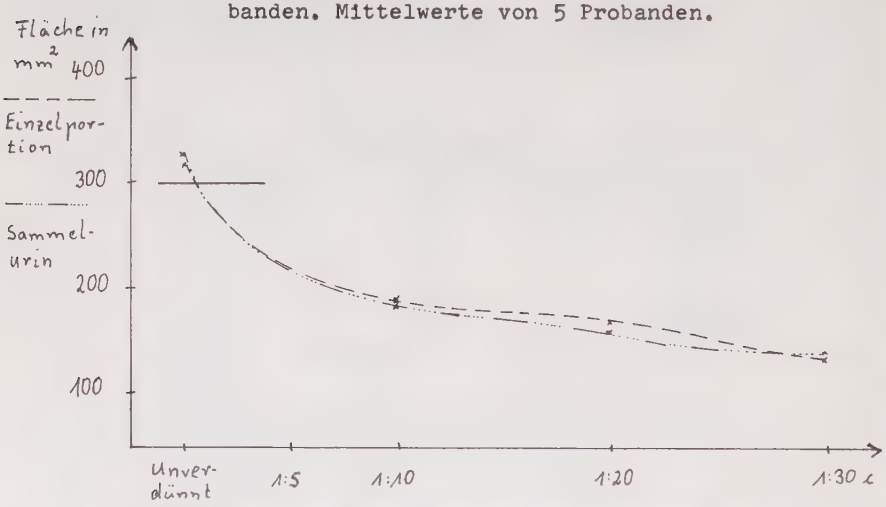

Abb. 6 Vergleich der Lysehöfe von frischen Einzelportionen und Sammelurin der gleichen Probanden. Mittelwerte von 5 Probanden.

Außerdem mußte geklärt werden, ob unterschiedliche p_H- Werte des Urin die Aktivität verändern. Zunächst wurde eine Portion frisch gewonnener Urin mit einem p_H von 6,7 sowohl unverdünnt wie in den Konzentrationen 1:10, 1:20 und 1:30 auf die Fibrinplatten aufgetragen. Dann wurde der p_H mit Veronalpuffer Behring auf p_H 6,5 und p_H 7,0 eingestellt.
Wie aus Tab. 7 und Abb. 7 zu ersehen ist, haben die unterschiedlichen p_H- Werte von 6,5 und 7,0 keinen Einfluß auf die fibrinolytische Aktivität.

		Urinkonzentration			
		Unverdünnt	1:10	1:20	1:30
Spontanurin ungepuffert	p_H 6,7	314	214	177	154
Eingestellt auf	p_H 6,5	299	201	177	154
Eingestellt auf	p_H 7,0	314	214	165	154

Lysefläche in qmm

Tab. 7

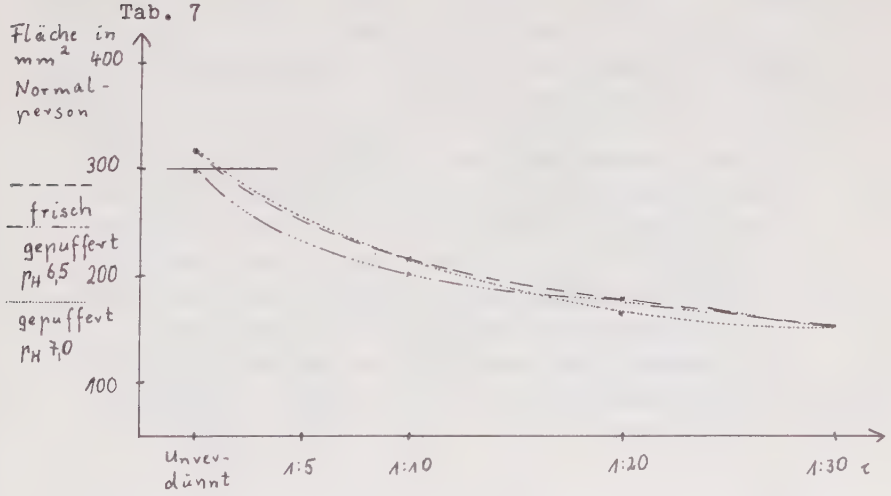

Abb. 7

Tab. 7 Fibrinolytische Aktivität von ungepuffer-
Abb. 7 tem Urin (p_H 6,7) und des gleichen Urin, der mit Veronalpuffer Behring auf p_H 6,5 und p_H 7,0 eingestellt wurde.

Sodann wurde geprüft, ob nach Einfrieren bei -28° C und wieder Auftauen des Urins ein Aktivitätsverlust auftritt. Dieses wurde an 5 Urinproben untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengestellt, wie aus Tab. 8 zu ersehen ist, findet sich durch das Einfrieren und Tauen ebenfalls kein Aktivitätsverlust.

		Aufgetaut nach gefrorener Lagerung von		
Unverd.	Frisch	24 Std.	48 Std.	7 Tagen
Probe 1	346	314	314	346
Probe 2	363	331	346	346
Probe 3	331	314	331	331
Probe 4	346	299	314	299
Probe 5	346	363	346	331

Lysefläche in qmm

Tab. 8 Lysehof von frischem und nach Frieren wieder aufgetautem Urin.

Diese Untersuchungen zeigen, daß die fibrinolytische Aktivität des Urins sowohl gegenüber einer Lagerung über 24 Stunden wie einer Pufferung im Bereich von p_H 6,5 bis p_H 7,0 unempfindlich ist. Außerdem verliert der Urin, wenn er tiefgefroren über längere Zeit gelagert wird, ebenfalls keine Aktivität.
Aus diesem Grund wurden bei den weiteren Untersuchungen Einzelportionen der verschiedenen Tage tiefge-

froren und dann zusammen untersucht. Dieses ist von Bedeutung, da der Plasminogengehalt des verwendeten Fibrinogen unterschiedlich ist. So war es möglich, die Urinproben von einem Patienten mit einer Fibrinogencharge zu untersuchen.

Untersuchungen bei gesunden Schwangeren und gesunden Wöchnerinnen.

Um die fibrinolytische Aktivität bei gesunden Schwangeren zu untersuchen, wurde der Urin von 5 Schwangeren sowohl unverdünnt wie in den Konzentrationen 1:5 bis 1:30 untersucht. Dabei wurde bei einer Graviden die fibrinolytische Aktivität des Urins während 2 Tage, bei zwei Graviden während 3 Tage und bei einer Graviden über 4 Tage kontrolliert.

Die Ergebnisse sind in Abb. 8 bis 12 und Tab. 9 dargestellt.

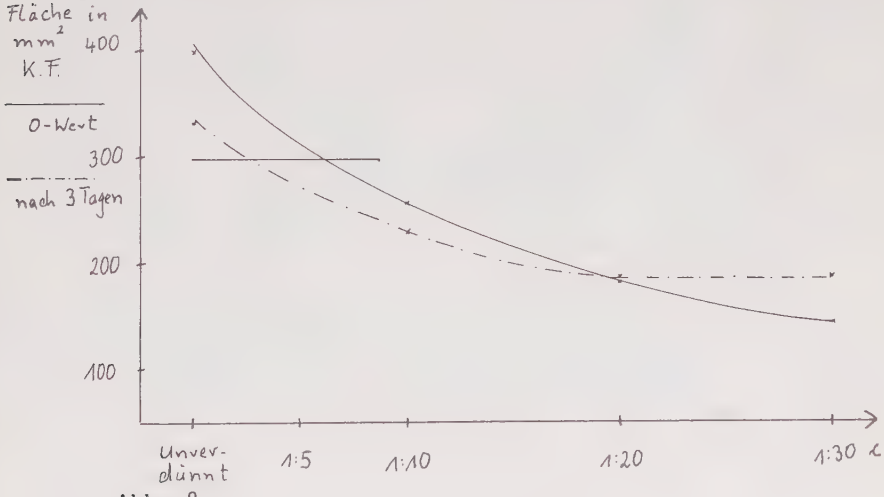

Abb. 8

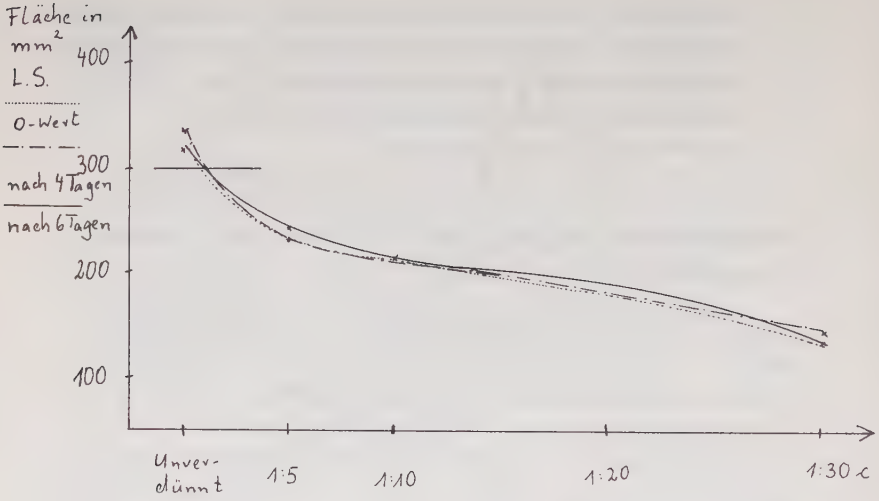
Fläche in mm²
L.S.
400
300
200
100
0-Wert
nach 4 Tagen
nach 6 Tagen
Unver-dünnt
1:5
1:10
1:20
1:30 c

Abb. 9

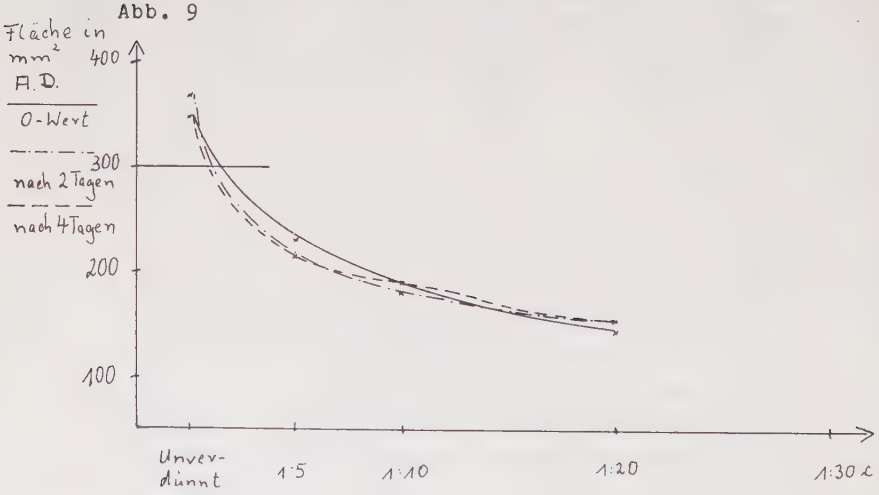
Fläche in mm²
A.D.
400
300
200
100
0-Wert
nach 2 Tagen
nach 4 Tagen
Unver-dünnt
1:5
1:10
1:20
1:30 c

Abb.10

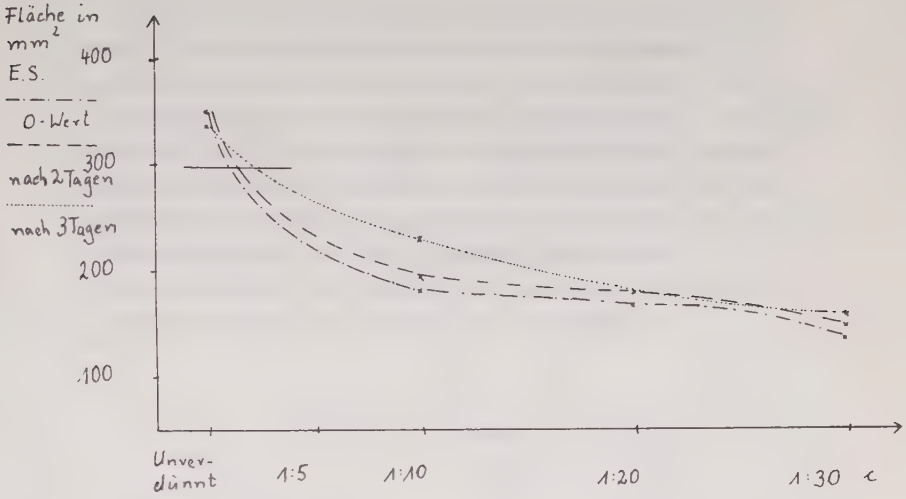
Fläche in mm²
E.S.
400
0-Wert
300
nach 2 Tagen
nach 3 Tagen
200
100
Unverdünnt
1:5
1:10
1:20
1:30
c

Abb.11

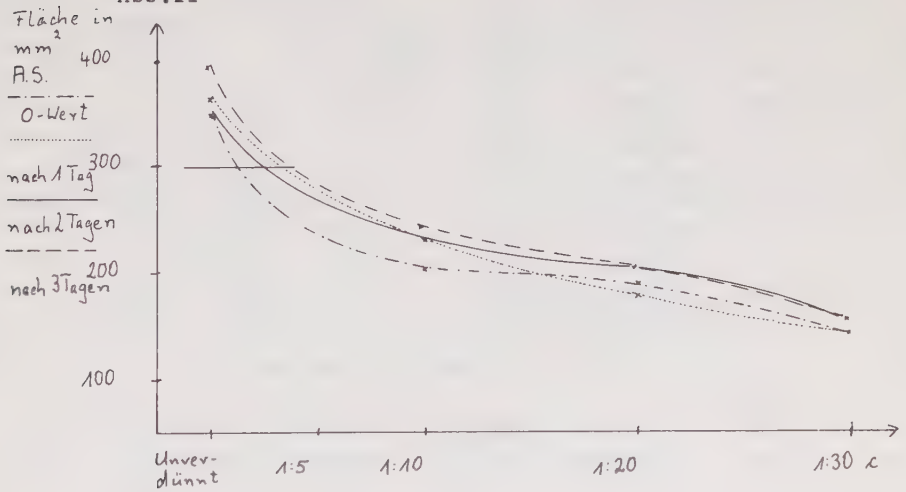
Fläche in mm²
A.S.
400
0-Wert
nach 1 Tag
300
nach 2 Tagen
nach 3 Tagen
200
100
Unverdünnt
1:5
1:10
1:20
1:30
c

Abb.12

Abb. 8 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität des Urins bei Patientin K.F. während 2 Tage.

Abb. 9 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität des Urins bei Patientin L.S. während 3 Tage.

Abb.10 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität des Urins bei Patientin A.D. während 3 Tage.

Abb.11 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität des Urins bei Patientin E.S. während 3 Tage.

Abb.12 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität des Urins bei Patientin A.S. während 4 Tage.

		Urinkonzentration				
Pat.	Untersuchung	Unverdünnt	1:5	1:10	1:20	1:30
K.F.	O- Wert	398		255	177	143
	nach 3 Tagen	331		227	189	189
L.S.	O- Wert	314	227	177		133
	nach 4 Tagen	331	227	177		143
	nach 6 Tagen	314	241	214		133
A.D.	O- Wert	346	227	189	143	
	nach 2 Tagen	363	214	177	154	
	nach 4 Tagen	346	214	189	154	
E.S.	O- Wert	346		177	165	133
	nach 2 Tagen	346		189	177	143
	nach 3 Tagen	331		227	177	154
A.S.	O- Wert	346		201	189	143
	nach 1 Tag	363		227	177	143
	nach 2 Tagen	346		227	201	154
	nach 3 Tagen	380		241	201	154

Lysefläche in qmm

Tab. 9 Untersuchungen der fibrinolytischen Aktivität des Urins bei 5 Graviden. Vergleiche während 2- 4 Tage.

Wie aus Abb. 8 bis 12 und Tab. 9 zu ersehen ist, schwankt die fibrinolytische Aktivität des Urins bei gesunden Graviden im Verlauf von 4 Tagen kaum.

Außerdem wurde die fibrinolytische Aktivität des Urins von 5 Wöchnerinnen untersucht. Dazu wurde die Urokinaseausscheidung von 4 Wöchnerinnen über 3 Tage und von einer Wöchnerin über 4 Tage kontrolliert. Die Ergebnisse sind in Abb.13 bis 17 und Tab.10 dargestellt.

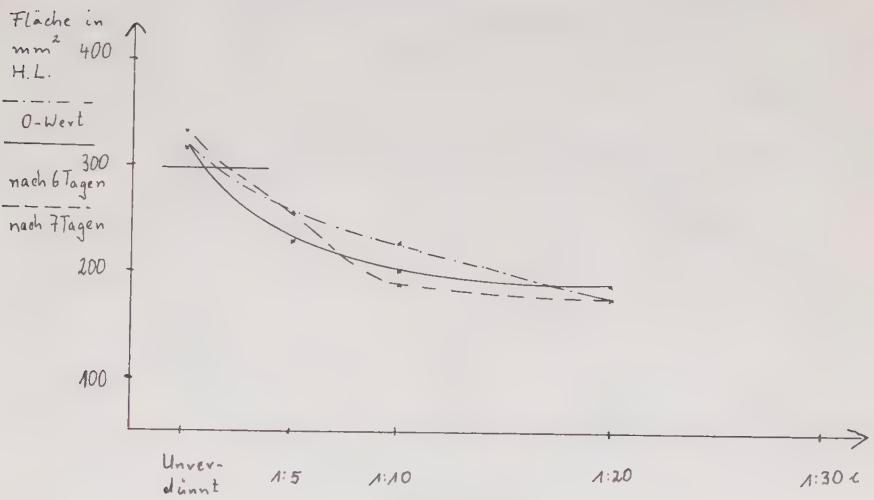

Abb.13 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität im Urin bei Wöchnerin H.L. während 3 Tage.

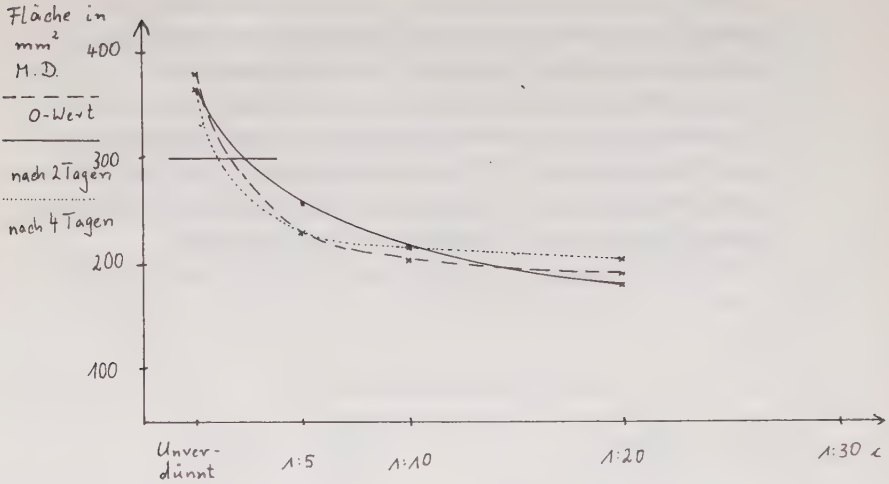
Fläche in mm² M.D.
400
300
200
100
0-Wert
nach 2 Tagen
nach 4 Tagen
Unverdünnt
1:5
1:10
1:20
1:30 c

Abb.14

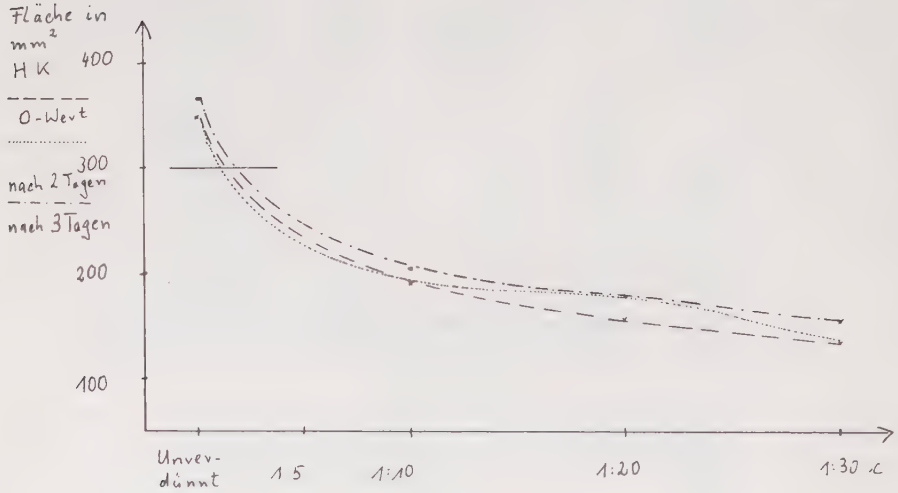
Fläche in mm² H K
400
300
200
100
0-Wert
nach 2 Tagen
nach 3 Tagen
Unverdünnt
1:5
1:10
1:20
1:30 c

Abb.15

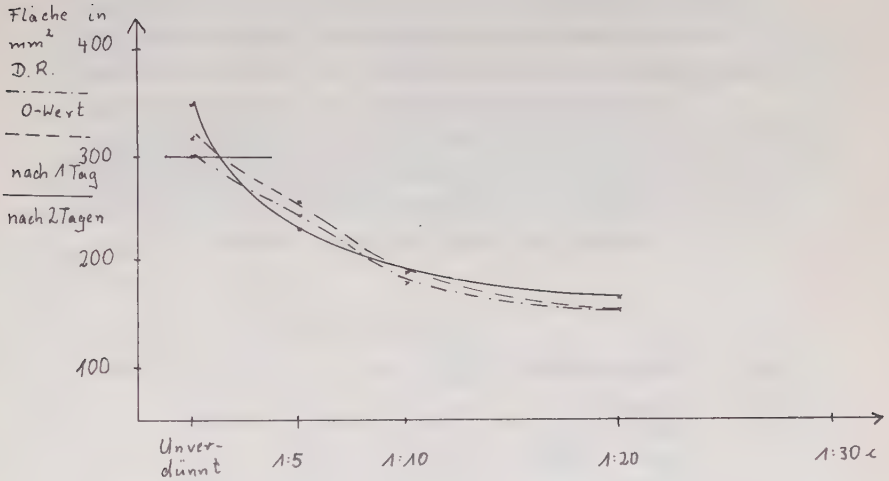
Fläche in mm²
400
D.R.
0-Wert
300
nach 1 Tag
nach 2 Tagen
200
100
Unver-dünnt
1:5
1:10
1:20
1:30 <

Abb.16

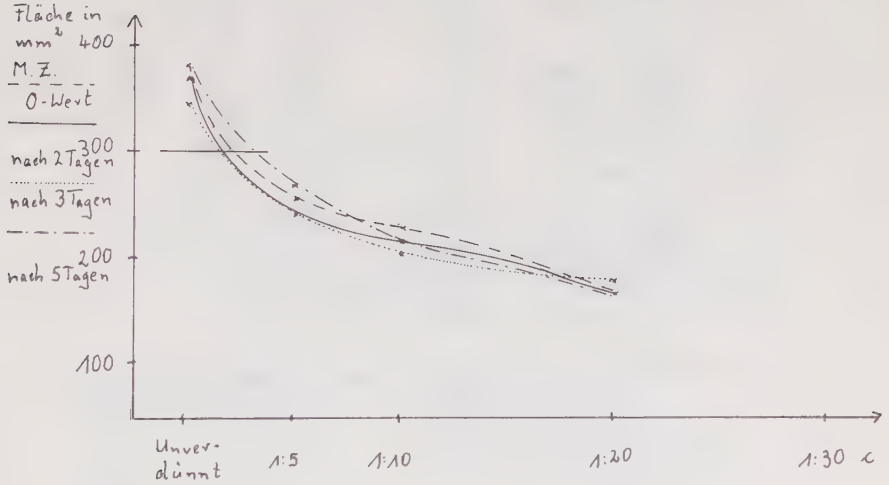
Fläche in mm²
400
M.Z.
0-Wert
300
nach 2 Tagen
nach 3 Tagen
200
nach 5 Tagen
100
Unver-dünnt
1:5
1:10
1:20
1:30 <

Abb.17

Abb.14 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität im Urin bei Wöchnerin M.D. während 3 Tage.

Abb.15 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität im Urin bei Wöchnerin H.K. während 3 Tage.

Abb.16 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität im Urin bei Wöchnerin D.R. während 3 Tage.

Abb.17 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität im Urin bei Wöchnerin M.Z. während 4 Tage.

		Urinkonzentration				
Pat.	Untersuchung	Unverdünnt	1:5	1:10	1:20	1:30
H.L.	O- Wert	314	255	227	177	
	nach 6 Tagen	314	227	201	189	
	nach 7 Tagen	331	255	189	177	
M.D.	O- Wert	380	227	201	189	
	nach 2 Tagen	363	255	214	177	
	nach 4 Tagen	380	227	214	201	
H.K.	O- Wert	346		189	154	133
	nach 2 Tagen	346		189	177	133
	nach 3 Tagen	363		201	177	154
D.R.	O- Wert	299	241	177	154	
	nach 1 Tag	314	255	189	154	
	nach 2 Tagen	346	227	189	165	
M.Z.	O- Wert	380	255	227	165	
	nach 2 Tagen	363	241	214	165	
	nach 3 Tagen	346	241	201	177	
	nach 5 Tagen	380	269	214	165	

Lysefläche in qmm

Tab.10 Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität des Urins bei 5 Wöchnerinnen. Vergleiche während 3-4 Tage.

Die Untersuchungen zeigen, daß auch bei gesunden Wöchnerinnen die fibrinolytische Aktivität im Urin an verschiedenen Tagen nur geringen Schwankungen unterworfen ist.

Vergleicht man die Werte der Schwangeren mit denen der Wöchnerinnen, so ergibt sich, wie Tab.11 und Abb.18 zeigen, gleichfalls keine größere Differenz.

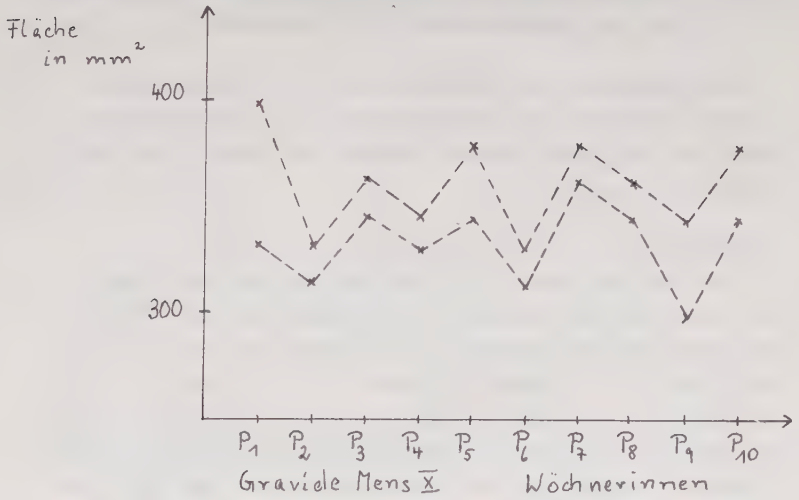

Abb. 18 Maximale und minimale Werte der fibrinolytischen Aktivität von unverdünntem Urin. Untersuchungen bei 5 gesunden Schwangeren Mens X und 5 gesunden Wöchnerinnen.

Schwangere	Unverdünnter Urin	Wöchnerinnen	Unverdünnter Urin
Pat. 1	398 331	Pat. 6	314 314 331
Pat. 2	314 331 314	Pat. 7	380 363 380
Pat. 3	346 363 346	Pat. 8	346 346 363
Pat. 4	346 346 331	Pat. 9	299 314 346
Pat. 5	346 363 346 380	Pat.10	380 363 346 380
	Lysefläche in qmm		Lysefläche in qmm

Tab.11

Tab.11 Ergebnisse der fibrinolytischen Aktivität von unverdünntem Urin. Untersuchungen bei 5 gesunden Schwangeren und 5 gesunden Wöchnerinnen.

Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität im Urin von Patientinnen mit Präeklampsie.

Untersucht wurden während des stationären Aufenthaltes 4 gravide Patientinnen Mens X, 7 Wöchnerinnen und 3 Patientinnen sowohl während der Gravidität Mens X wie im Wochenbett.

Untersuchungen in der Gravidität.

Bei der Patientin U.B. bestand bei der Aufnahme eine Präeklampsie. Die genauere Angabe der Symptomatik ist wie die der übrigen Patientinnen in Tabelle 13 niedergelegt. Die fibrinolytische Aktivität im Urin der Patientin U.B. wurde während 3 Tage kontrolliert. Wie aus der in Abbildung 19 dargestellten Kurve hervorgeht, liegt am ersten Tag der Untersuchung der Wert für den unverdünnten Urin wie für die Verdünnungen 1:5 bis 1:20 deutlich unterhalb der Norm. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich bei Patientin R.N., bei der die Untersuchungen am ersten Tag niedrige Werte erbringen.(S.Abb.20) Während des stationären Aufenthaltes erhöhen sich die Werte bei Patientin R.N. während der 4 untersuchten Tage bis in den Normbereich, während bei Patientin U.B. nach 5 Tagen die fibrinolytische Aktivität im Urin noch zu niedrig ist.

Extrem niedrige Werte sind am ersten Tag der Unter-

suchung bei den Patientinnen B.S. und A.K. festzustellen. In beiden Fällen kann während des stationären Aufenthaltes unter entsprechender Therapie eine Besserung bis zum Normalwert erreicht werden.

Frau B.S. wurde während eines Zeitraumes von 6 Tagen viermal, Frau A.K. während eines Zeitraumes von 7 Tagen dreimal untersucht.

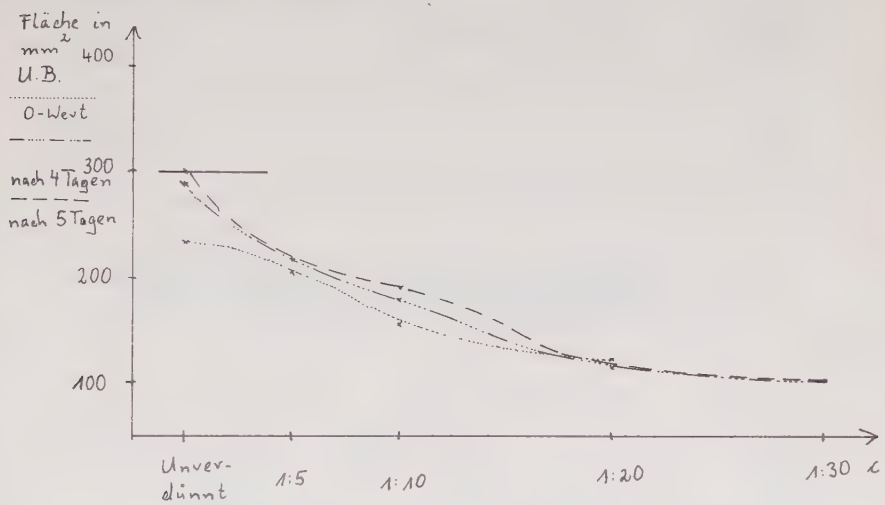

Abb.19 Urokinase- Ausscheidung der Patientin U.B. Präeklampsie in der Gravidität Mens X.

Die Rückkehr zu Normalwerten erfolgt, wie Abb.21 und Abb.22 zeigen, trotz der niedrigen Ausgangslage in einem recht kurzen Zeitraum.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der 4 graviden Patientinnen mit Präeklampsie in Tab.12 niedergelegt.

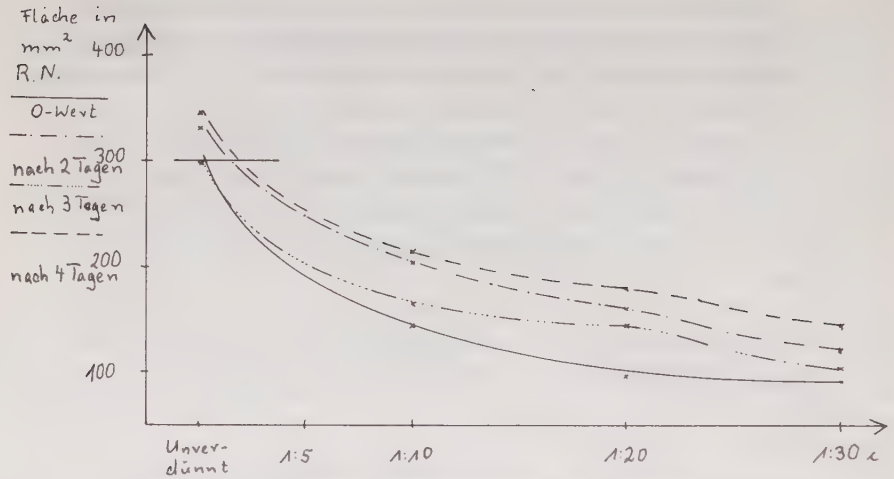

Abb.20 Urokinase- Ausscheidung der Patientin R.N.
Präeklampsie in der Gravidität Mens X.

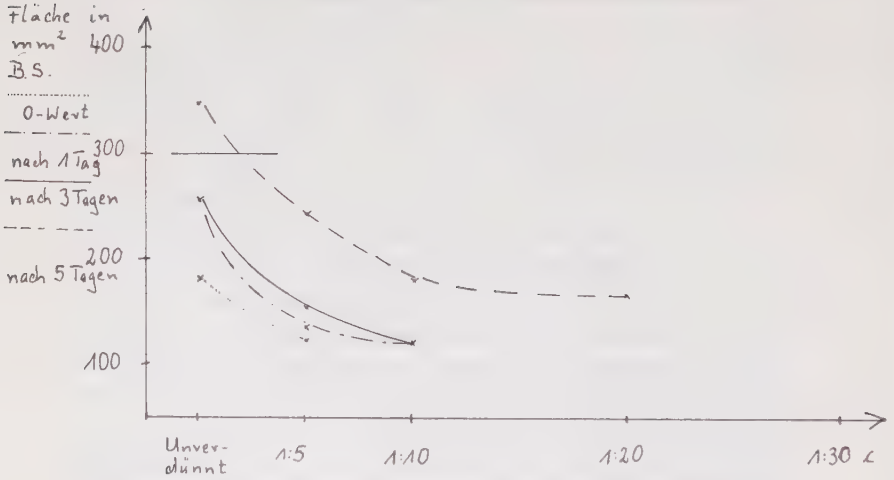

Abb.21 Urokinase- Ausscheidung der Patientin B.S.
Präeklampsie in der Gravidität Mens X.

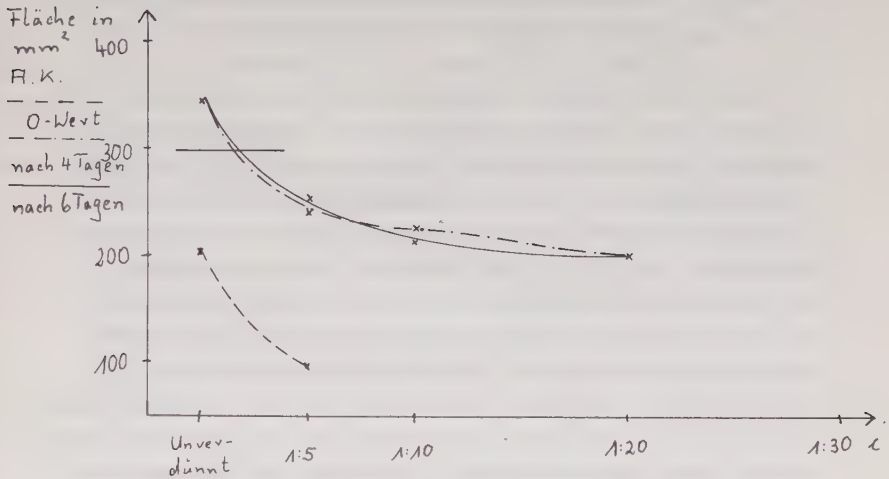

Abb.22 Urokinase- Ausscheidung der Patientin A.K.
Präeklampsie in der Gravidität Mens X.

		Urinkonzentration				
Name	Zeitraum	Unver-dünnt	1:5	1:10	1:20	1:30
U.B.	0- Wert	227	201	154	122	
	nach 4 Tagen	284	214	177	113	
	nach 5 Tagen	299	214	189	113	
R.N.	0- Wert	299		143	95	87
	nach 2 Tagen	331		201	165	122
	nach 3 Tagen	299		165	143	104
	nach 4 Tagen	346		214	177	143
B.S.	0- Wert	177	122	0	0	
	nach 1 Tag	255	133	122	0	
	nach 3 Tagen	255	154	122	0	
	nach 5 Tagen	346	241	177	165	
A.K.	0- Wert	201	95	0	0	
	nach 4 Tagen	346	241	227	201	
	nach 6 Tagen	346	255	214	201	

Lysefläche in qmm

Tab.12

Tab.12 Fibrinolytische Aktivität im Urin bei 4 Graviden Mens X mit Präeklampsie.

Auffallend sind die ausgesprochen niedrigen Werte von Patientin A.K. Eigentlich wäre zu erwarten, daß bei dieser Patientin auf Grund der geringen fibrinolytischen Aktivität im Urin die präeklamptischen Symptome am ausgeprägtesten sind. Dieses ist überraschenderweise nicht der Fall. Mit Ödemen und Eiweiß im Urin bei normalem Blutdruck sind, wie Tabelle 13 zeigt, die klinischen Befunde gegenüber den anderen Schwangeren mit Präeklampsie am unauffälligsten. Dagegen wies die Patientin R.N. den höchsten Blutdruck und die stärksten neurologischen Symptome auf, obgleich die fibrinolytische Aktivität weniger stark verringert war. Eine Parallelität zwischen Höhe der fibrinolytischen Aktivität im Urin und Ausmaß der Präeklampsie bezüglich ihrer Symptome konnte nicht aufgezeigt werden.

Name	Alter	para	Neurol.Symptome	Blutdruck	Ödeme	EW
U.B.	33 J.	V	Schwindel	150/90	++	
R.N.	24 J.	I	Augenflimmern	160/100		+
B.S.	23 J.	I	Augenflimmern Kopfschmerz	140/100	+	
A.K.	24 J.	II		120/65	+	+

Tab.13 Klinische Befunde der 4 Patientinnen Gravidität Mens X mit Präeklampsie.

Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität im Urin bei Patientinnen im Wochenbett, bei denen in der Gravidität eine Präeklampsie bestand.

Es wurden 7 Patientinnen innerhalb eines Zeitraumes von 2- 7 Tagen untersucht; bei allen bestand in der Gravidität eine Präeklampsie. Bei der ersten Untersuchung lag bei den 7 Wöchnerinnen die fibrinolytische Aktivität im Urin zwischen 165 qmm und 284 qmm Lysehof. Diese Werte liegen deutlich unter den normalen Ergebnissen bei Wöchnerinnen, bei denen unverdünnter Urin einen Lysehof von durchschnittlich 344 qmm Fläche hervorruft.

Während der in den folgenden Tagen untersuchten Kontrollen erreichte die fibrinolytische Aktivität im Urin der Patientin F.S. Werte, die im unteren Normbereich lagen. Die Abbildung 23 zeigt jedoch gleichzeitig, daß die Ausgangslage besser war als bei den anderen Wöchnerinnen.

Bei den Patientinnen R.R. und E.R., die niedrigere Anfangswerte als Patientin F.S. hatten, erfolgte zwar eine deutliche Besserung, jedoch keine Normalisierung. Bei Patientin E.R. war die Beobachtung über einen längeren Zeitraum nicht möglich. Die Kurvenverläufe sind in Abbildung 24 und 25 dargestellt.

Bei den Patientinnen M.H. und G.S. finden sich drei bzw. vier Tage nach der ersten Untersuchung noch deutlich verkleinerte Lysehöfe auf den Astrup- Fibrinplatten, obgleich der Ausgangswert für den unverdünnten Urin noch relativ günstig liegt. Er ist höher als bei den Patientinnen E.R. und R.R. und zeigt dennoch bei den Konzentrationen 1:20 und 1:30 keine fibrinolyti-

sche Aktivität auf den Astrup- Platten an.

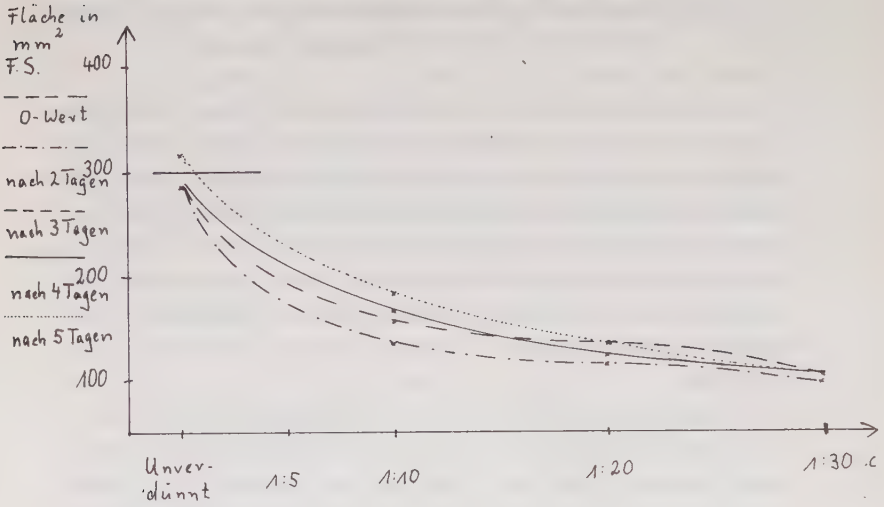

Abb.23

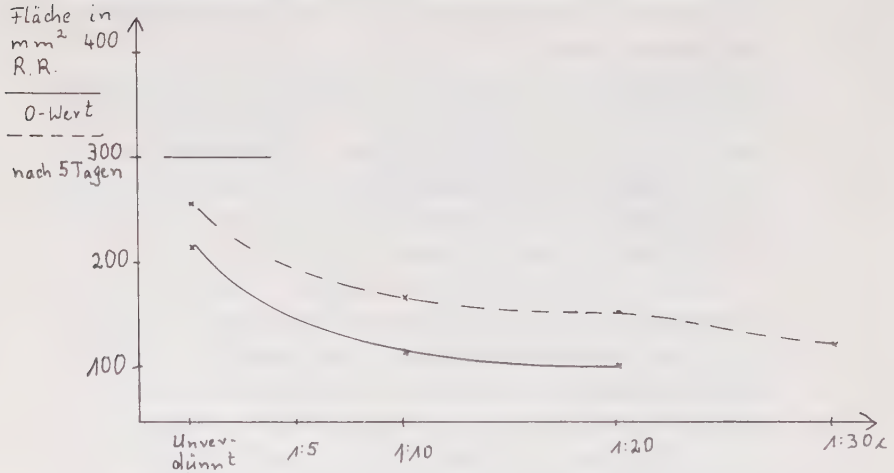

Abb.24

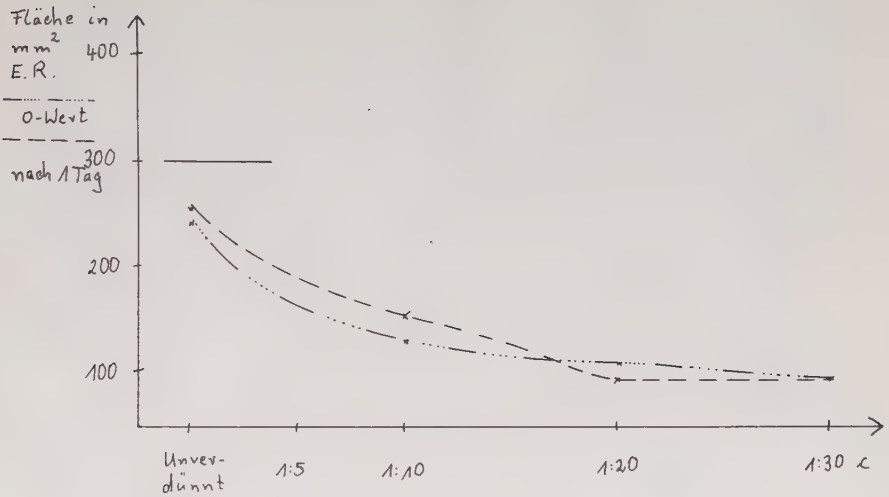

Abb.25

Abb.23 Fibrinolytische Aktivität im Urin der Wöchnerin F.S. (Während der Gravidität Präeklampsie)

Abb.24 Fibrinolytische Aktivität im Urin der Wöchnerin R.R. (Während der Gravidität Präeklampsie)

Abb.25 Fibrinolytische Aktivität im Urin der Wöchnerin E.R. (Während der Gravidität Präeklampsie)

Bei Patientin B.H., die die niedrigsten Anfangswerte aufweist, zeigt die fibrinolytische Aktivität im Urin nach 6 Tagen stationärer Behandlung einen deutlichen Anstieg bis in den unteren Bereich der Norm. Die Kurvenverläufe der Wöchnerinnen M.H., G.S. und B.H. sind in den Abbildungen 26 bis 28 dargelegt.

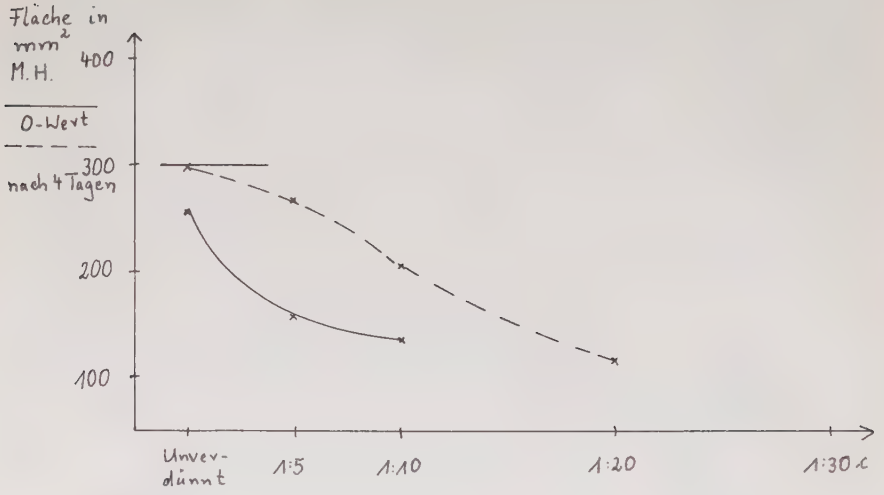
Fläche in mm²
M.H.
400
0-Wert
300
nach 4 Tagen
200
100
Unver-dünnt
1:5
1:10
1:20
1:30 x

Abb.26

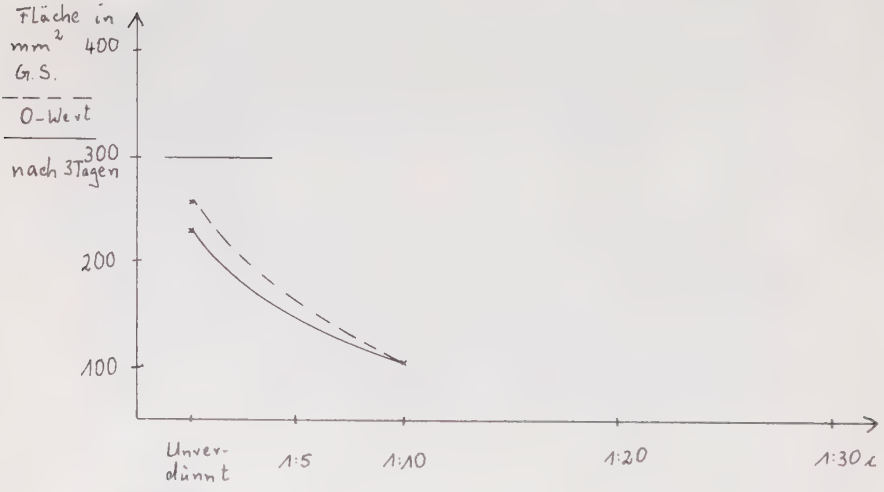
Fläche in mm²
G.S.
400
0-Wert
300
nach 3 Tagen
200
100
Unver-dünnt
1:5
1:10
1:20
1:30 x

Abb.27

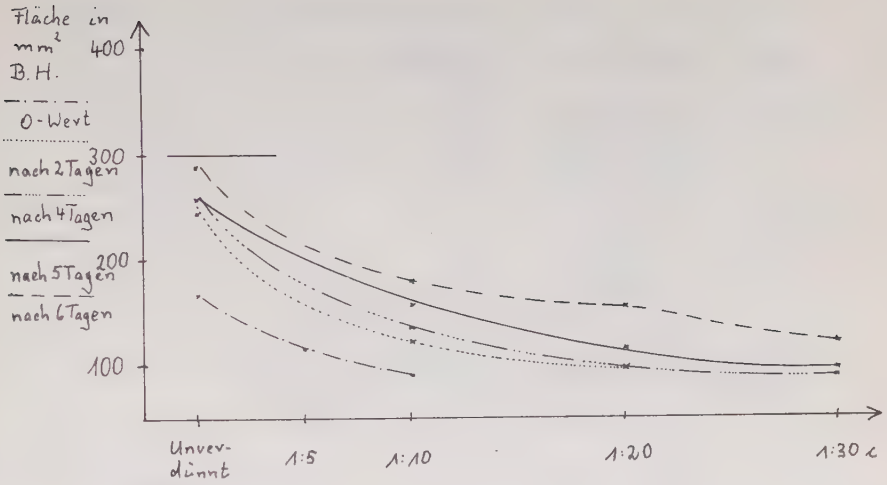

Abb28

Abb.26 Fibrinolytische Aktivität im Urin der Wöchnerin M.H. (Während der Gravidität Präeklampsie)

Abb.27 Fibrinolytische Aktivität im Urin der Wöchnerin G.S. (Während der Gravidität Präeklampsie)

Abb.28 Fibrinolytische Aktivität im Urin der Wöchnerin B.H. (Während der Gravidität Präeklampsie)

Die Untersuchungsergebnisse von Patientin K.K. erbringen für den ersten Untersuchungstag Werte, die mäßig erniedrigt sind. Im Verlauf der beiden folgenden Tage kommt es, wie Abbildung 29 zeigt, zu einem weiteren starken Abfall der fibrinolytischen Aktivität. In den beiden darauf folgenden Tagen erfolgte jedoch ein schneller Anstieg bis in den Normbereich.

Alle Ergebnisse der Untersuchungen bei Wöchnerinnen mit früherer Präeklampsie sind in Tabelle 14 niedergelegt.

Name	Untersuchung	Urinkonzentration Unverdünnt	1:5	1:10	1:20	1:30
F.S.	O- Wert	284		154	133	103
	nach 2 Tagen	284		133	113	95
	nach 3 Tagen	284		154	133	104
	nach 4 Tagen	284		165	122	113
	nach 5 Tagen	314		177	133	113
E.R.	O- Wert	241		133	113	95
	nach 1 Tag	255		154	95	95
R.R.	O- Wert	214		113	104	0
	nach 5 Tagen	255		165	154	122
M.H.	O- Wert	255	154	133	0	
	nach 4 Tagen	299	269	201	113	
G.S.	O- Wert	255		104	0	0
	nach 3 Tagen	227		104	0	0
B.H.	O- Wert	165	113	87	0	0
	nach 2 Tagen	241		122	95	0
	nach 4 Tagen	255		133	95	87
	nach 5 Tagen	255		154	113	95
	nach 6 Tagen	284		177	154	122
K.K.	O- Wert	227	165	143	113	
	nach 1 Tag	201	122	95	0	
	nach 2 Tagen	189	95	0	0	
	nach 3 Tagen	284	201	165	104	
	nach 4 Tagen	314	214	177	122	

Lysefläche in qmm

Tab.14 Fibrinolytische Aktivität im Urin von 7 Wöchnerinnen, bei denen während der Gravidität eine Präeklampsie bestand.

Die Symptome einer Präeklampsie sind bei den Patientinnen M.H., R.R. und F.S. am deutlichsten. Bei den beiden ersten hat sich die fibrinolytische Aktivität im Urin nach 4 bzw. 5 Tagen noch nicht wieder normalisiert, während bei Patientin F.S. trotz der ausgeprägten Symptomatik eine nennenswerte Abnahme von Anfang an nicht zu registrieren ist. (Siehe Tab.15)

Name	Alter	para	Neurol.Symptome	Blutdruck	Ödeme	EW
F.S.	44 J.	V	Kopfschmerz, Augenflimmern	190/120	++	
E.R.	25 J.	I	Kopfschmerz	130/95	+	+
R.R.	26 J.	III	Augenflimmern, 4 Krämpfe	200/100	+	
M.H.	40 J.	I		200/120	+	+++
G.S.	36 J.	I		130/65	+	+
B.H.	18 J.	I		170/90	+	+
K.K.	29 J.	I	Kopfschmerz, verschwommen gesehen	155/95	+	++

Tab.15 Klinische Befunde von Wöchnerinnen, bei denen während der Schwangerschaft eine Präeklampsie bestand.

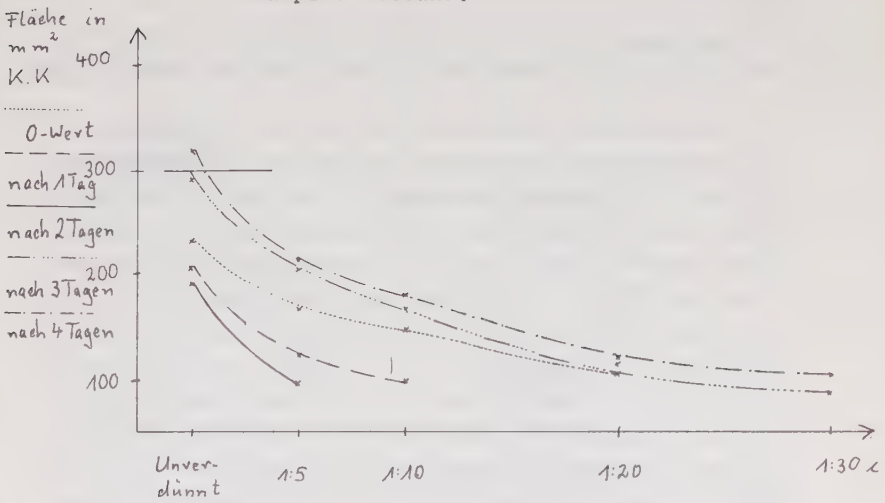

Abb.29 Fibrinolytische Aktivität im Urin der Wöchnerin K.K. (Während der Gravidität Präeklampsie)

Bei den Patientinnen E.R., G.S. und B.H. sind andererseits die Werte für die fibrinolytische Aktivität ausgesprochen niedrig, während die klinischen Symptome nur mäßig stark ausgebildet sind. Die Patientin K.K., bei der die Urokinase- Ausscheidung in den ersten drei Tagen abfällt und in den folgenden wieder bis in den Normbereich ansteigt, zeigt ein typisches Bild einer Präeklampsie. Auch bei den Wöchnerinnen, die in der Schwangerschaft eine Präeklampsie gezeigt hatten, sind die klinischen Befunde demnach nicht in direkte Beziehung zur Höhe der fibrinolytischen Aktivität im Urin zu setzen.

Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität im Urin ante etpost partum bei Patientinnen mit Präeklampsie.

3 Patientinnen konnten sowohl vor der Entbindung wie auch im Wochenbett untersucht werden. Bei Patientin E.S. erfolgte die erste Untersuchung einen Tag vor der Geburt, während bei Patientin R.K. 4 Tage und bei Patientin K.H. 6 Tage vor der Entbindung eine Untersuchung möglich war.

Wie aus Abb.30 bis 32 und Tab.16 zu ersehen ist, fällt bei Patientin E.S. die fibrinolytische Aktivität bis zum Tag der Entbindung ab und steigt dann in den nächsten drei Tagen bis auf Werte dicht unterhalb des Normbereiches an. Die Patientin R.K. erreicht die niedrigsten Untersuchungsergebnisse vor der Entbindung und zeigt am Tage der Geburt wie auch zwei Tage danach wieder Normalwerte. Patientin K.H. besitzt bei der ersten Untersuchung, die 6 Tage vor der Geburt durchgeführt wird, die niedrigste fibrinolytische Aktivität und weist 4 Tage wie auch einen Tag vor der Entbindung einen deut-

lichen Anstieg auf, der sich post partum noch weiterhin bis zur Norm fortsetzt.

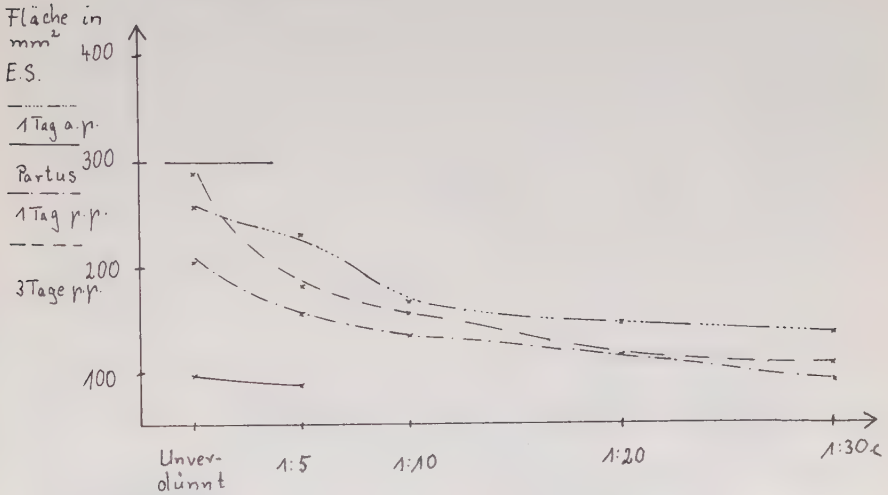

Abb.30

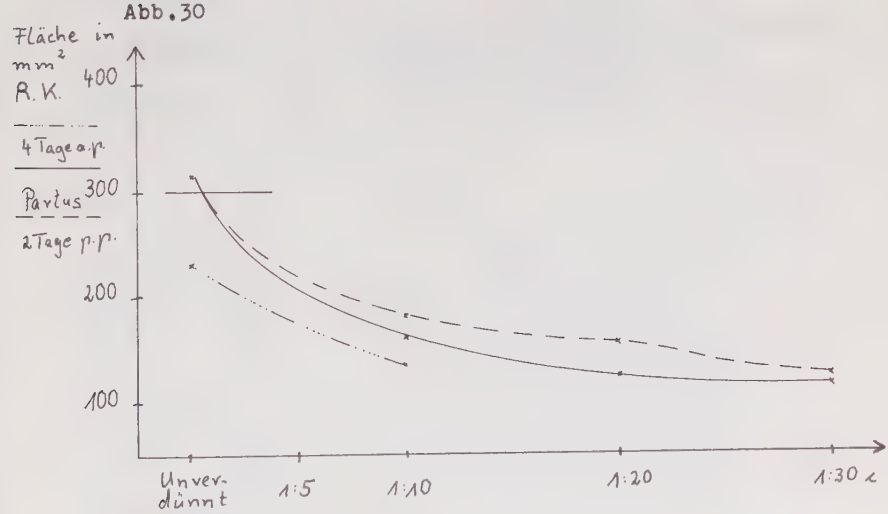

Abb.31

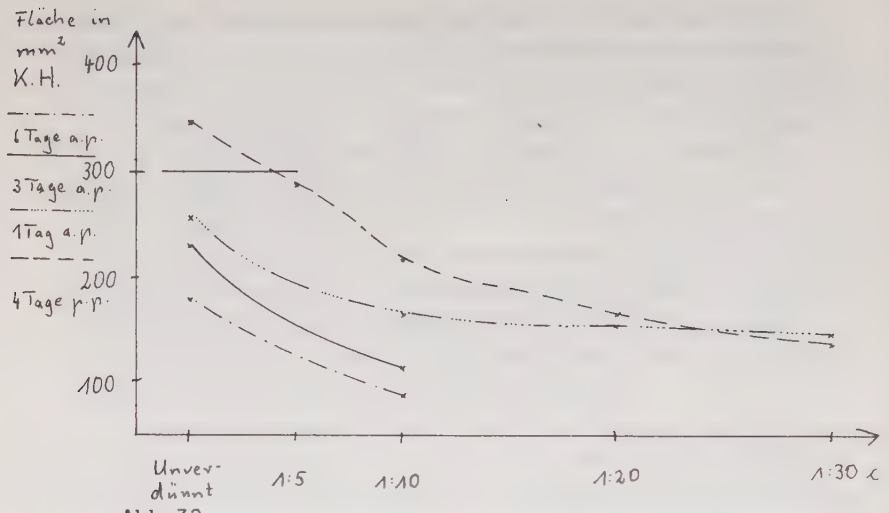

Abb.32

Abb.30 Fibrinolytische Aktivität im Urin vor und nach der Entbindung bei Patientin E.S. (Präeklampsie)

Abb.31 Fibrinolytische Aktivität im Urin vor und nach der Entbindung bei Patientin R.K. (Präeklampsie)

Abb.32 Fibrinolytische Aktivität im Urin vor und nach der Entbindung bei Patientin K.H. (Präeklampsie)

		Urinkonzentration				
Name	Untersuchung	Unverdünnt	1:5	1:10	1:20	1:30
E.S.	1 Tag vor Geburt	255	227	165	143	133
	Partus	95	87	0	0	0
	1 Tag nach Geburt	201	154	133	113	87
	3 Tage nach Geburt	284	177	154	113	104
R.K.	4 Tage vor Geburt	227		133	0	0
	Partus	314		165	122	113
	2 Tage nach Geburt	314		177	154	122
K.H.	6 Tage vor Geburt	177		87	0	0
	3 Tage vor Geburt	227		113	0	0
	1 Tag vor Geburt	255		165	154	143
	4 Tage nach Geburt	346		214	165	133

Lysefläche in qmm

Tab.16

Tab.16 Fibrinolytische Aktivität im Urin vor und nach der Entbindung bei 3 Patientinnen.(Präeklampsie)

Alle drei Patientinnen haben eine ausgeprägte Verminderung der fibrinolytischen Aktivität im Urin; gleichzeitig sind- wie Tabelle 17 zeigt- die Zeichen einer Präeklampsie deutlich vorhanden. Während bei Patientin E.S. die Hypertonie gravierend ist, überwiegen bei Patientin R.K. die neurologischen Symptome und die Ödeme und bei Patientin K.H. die Eiweißausscheidung im Urin.

Name	Alter	para	Neurol.Symptome	Blutdruck	Ödeme	EW
E.S.	40 J.	III	Kopfschmerz	220/130	+	++
R.K.	30 J.	I	Agnosie	140/100	++	+
K.H.	25 J.	I		170/115	+	+

Tab.17 Klinische Befunde von 3 Patientinnen mit Präeklampsie, die vor und nach der Entbindung untersucht wurden.

Die fibrinolytische Aktivität im Urin bei Patientinnen mit intravasaler Gerinnung.

Bei 3 Patientinnen mit einer Verbrauchskoagulopathie konnte die fibrinolytische Aktivität im Urin untersucht werden.

Es handelt sich bei der Patientin M.S. um eine Verbrauchskoagulopathie, die infolge eines fieberhaften Abortes aufgetreten war. Die erste Urinprobe wurde 2 1/2 Stunden nach Diagnosestellung der Verbrauchskoagulopathie entnommen. Sie zeigt sehr niedrige Werte, welche aus Abbildung 33 zu entnehmen sind. Der nächste Wert, der 6 1/2 Stunden nach der Diagnosestellung und gleichzeitig 5 1/4 Stunden nach Unterbrechung der intravasalen Gerinnung mit Heparin bestimmt wurde, zeigt einen weiteren

Rückgang der fibrinolytischen Aktivität mit extrem niedrigen Werten. Die folgende Bestimmung 18 1/2 Stunden nach Diagnosestellung und 17 1/4 Stunden nach Heparingabe ergibt einen deutlichen Anstieg der fibrinolytischen Aktivität. Die weitere Normalisierung erfolgt in den nächsten Tagen. Der Verlauf über die verschiedenen Tage ist durch die Untersuchung am unverdünnten Urin in Abbildung 34 dargestellt.

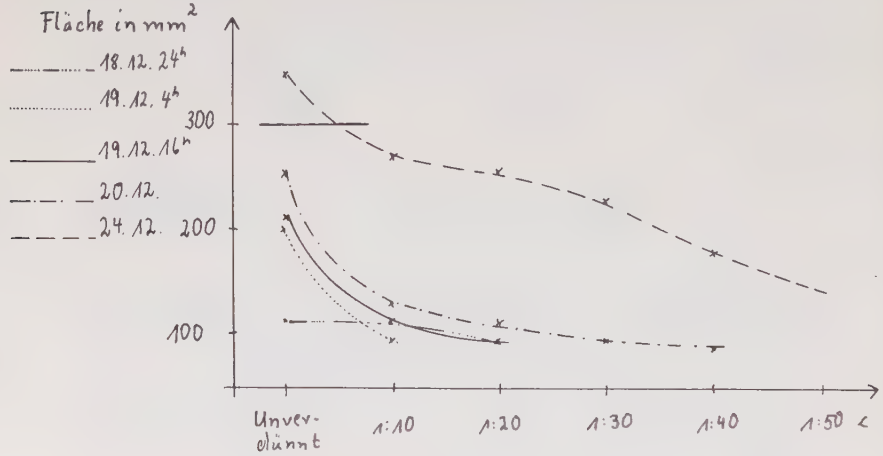

Abb.33 Fibrinolytische Aktivität im Urin bei Patientin M.S. mit Verbrauchskoagulopathie.

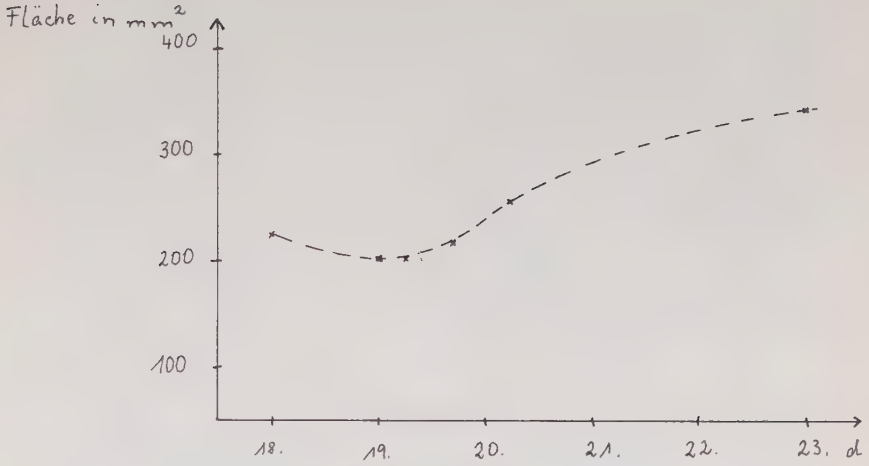

Abb.34 Fibrinolytische Aktivität im Urin bei Patientin M.S. mit Verbrauchskoagulopathie. Verlauf über mehrere Tage.

Bei der Patientin L.R. handelt es sich um eine massive intravasale Gerinnung nach Fruchtwasserembolie. Die Diagnose der intravasalen Gerinnung wurde am 13.7. um 12.00 Uhr gestellt. 9 Stunden nach der Diagnosestellung und gleichzeitig 7 3/4 Stunden nach Normalisierung der Verbrauchskoagulopathie zeigt sich noch eine sehr niedrige fibrinolytische Aktivität im Urin. 3 Stunden später setzt ein leichter Anstieg ein, der nach einem weiteren Tag noch deutlicher wird. Aus Abbildung 35 sind die Kurvenverläufe zu ersehen. Innerhalb der nächsten 2 Tage tritt eine völlige Normalisierung der fibrinolytischen Aktivität ein. Abbildung 36 legt zusammenfassend die Werte der Aktivität im unverdünnten Urin während der untersuchten Tage dar.

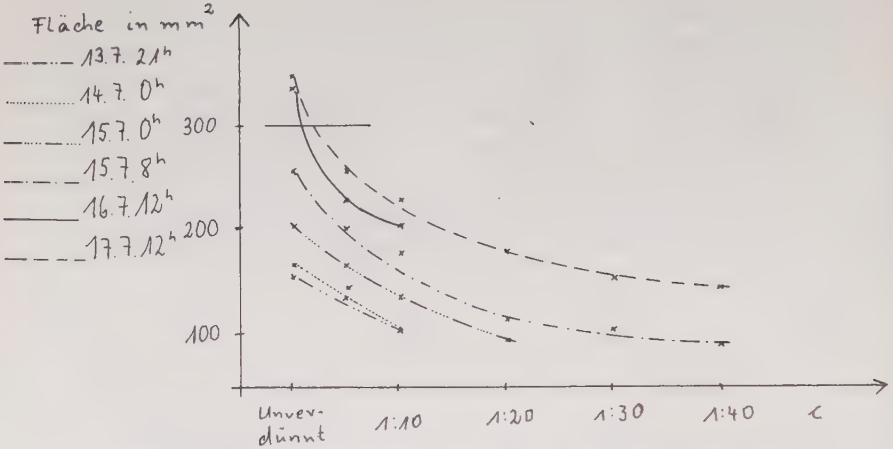

Abb.35 Fibrinolytische Aktivität im Urin bei Patientin L.R. mit intravasaler Gerinnung nach Fruchtwasserembolie.

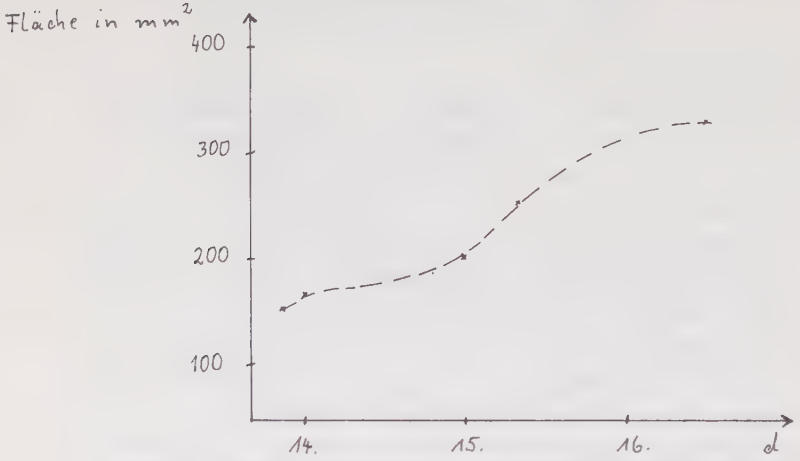

Abb.36 Fibrinolytische Aktivität im Urin bei Patientin L.R. mit intravasaler Gerinnung nach Fruchtwasserembolie. Verlauf über mehrere Tage.

Infolge vorzeitiger Lösung der Plazenta in der 36./ 37. Woche der Gravidität trat bei Patientin E.W. eine Verbrauchskoagulopathie auf. Außerdem bestanden bei der Patientin die Zeichen einer Präeklampsie, so daß die starke Erniedrigung der fibrinolytischen Aktivität nicht allein auf die intravasale Gerinnung zurückzuführen ist. Auch bei Patientin E.W. zeigt sich die Normalisierung der Verbrauchskoagulopathie deutlich. Abbildung 37 bringt den Anstieg der fibrinolytischen Aktivität im Verlauf von 3 Tagen zum Ausdruck. Abbildung 38 stellt die Ausscheidung der Urokinase im unverdünnten Urin während drei Tage dar.

Tabelle 18 zeigt vergleichend die Werte für die fibrinolytische Aktivität im Urin für die 3 Patientinnen mit intravasaler Gerinnung.

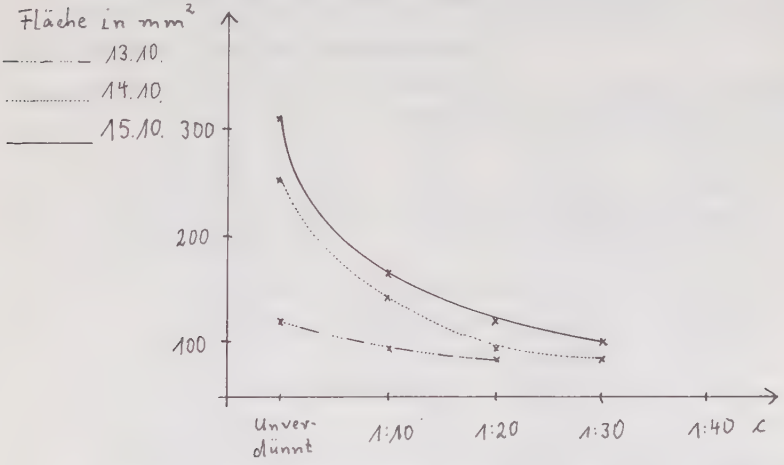

Abb.37 Fibrinolytische Aktivität im Urin bei Patientin E.W. mit Verbrauchskoagulopathie infolge vorzeitiger Lösung der Plazenta.

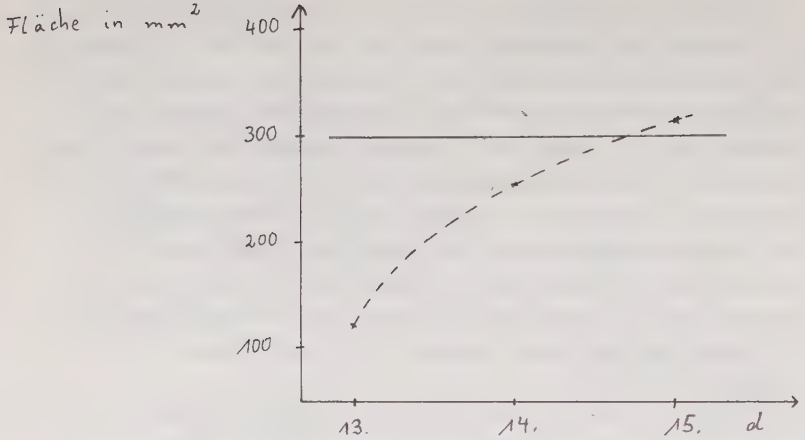

Abb.38 Fibrinolytische Aktivität im Urin bei Patientin E.W. mit Verbrauchskoagulopathie infolge vorzeitiger Lösung der Plazenta.

Name	Untersuchung	Urinkonzentration Unverdünnt	1:5	1:10	1:20	1:30	1:40	1:50
M.S.	18.12. 24.00 Uhr	113		113	95	0	0	0
	19.12. 4.00 Uhr	201		95	0	0		
	19.12. 16.00 Uhr	214		113	95	0		
	20.12. Sammelurin	255		127	113	95	87	0
	23./24. Sammelurin	346		269	255	227	177	143
L.R.	13. 7. 21.00 Uhr	154	133	104	0	0		
	14. 7. 0.00 Uhr	165	143	104	0	0		
	15. 7. 0.00 Uhr	201	165	133	95	0		
	15. 7. 8.00 Uhr	255	201	177	113	104	87	0
	16. 7. 12.00 Uhr	331	227	101				
	17. 7. 12.00 Uhr	346	255	227	177	154	143	
E.W.	13.10. Sammelurin	122		95	87	0		
	14.10. Sammelurin	255		143	95	87		
	15.10. Sammelurin	314		165	122	104		

Lysefläche in qmm

Tab.18 Fibrinolytische Aktivität im Urin bei 3 Patientinnen mit Verbrauchskoagulopathie.

Zusammenfassung

Es wurde die Urokinase- Ausscheidung im Urin bei gesunden Probanden, Schwangeren und Wöchnerinnen sowie Patientinnen mit Präeklampsie und 3 Patientinnen mit intravasaler Gerinnung infolge geburtshilflicher Komplikationen untersucht. Dabei wurden zunächst Voruntersuchungen über die zur Messung geeignete Urinkonzentration, über die Stabilität der Urokinase bei unterschiedlicher Lagerungsdauer, unterschiedlichen Temperaturen und p_H- Werten durchgeführt; außerdem wurde die Urokinaseaktivität im Urin von gesunden Probanden mit der von gesunden Schwangeren und Wöchnerinnen verglichen. Ferner wurde die Urokinaseaktivität im Urin zur Höhe der Aktivität gereinigter Urokinase in Beziehung gesetzt. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse.

1. Die geeignete Konzentration des Urins zur Bestimmung der Urokinaseaktivität liegt zwischen unverdünnt und 1:30.
2. Wird der Urin bei 18° C über 6 Stunden gelagert, zeigt sich keine Abnahme der fibrinolytischen Aktivität.
3. Zwischen 24 stündigem Sammelurin und frischen Einzelportionen bestehen hinsichtlich der fibrinolytischen Aktivität im Urin keine Unterschiede.
4. p_H- Schwankungen zwischen 6,5 und 7,0 bleiben ohne Einfluß.
5. Einfrieren des Urins bei -28° C und Wiederauftauen verändert die Werte für die fibrinolytische Aktivität nicht.

6. Die Höhe der Urokinaseausscheidung liegt in 1 ml Urin bei ca. 5000 bis 12500 Ploug Einheiten Urokinase.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde bei der Untersuchung an Schwangeren und Wöchnerinnen mit Präeklampsie auf den p_H- Wert keine Rücksicht genommen und Sammelurin verwendet. Es zeigte sich, daß die Urokinaseaktivität bei 5 gesunden Probanden eine Lysefläche von durchschnittlich 347 qmm, bei 5 gesunden Schwangeren von durchschnittlich 359 qmm und bei 5 gesunden Wöchnerinnen von durchschnittlich 367 qmm erzeugt, wenn unverdünnter Urin auf die Astrup- Fibrinplatten aufgetragen und untersucht wird.

Bei der Untersuchung von Patientinnen mit Präeklampsie ergab sich, daß die Urokinaseausscheidung deutlich herabgesetzt war, so wurde als niedrigster Wert im unverdünnten Urin eine Lysefläche von 95 qmm gefunden. Die erniedrigten Werte normalisierten sich nach durchschnittlich 2 bis 4 Tagen.

Ob es sich bei dieser verminderten Urokinaseaktivität um eine Hemmung der Freisetzung des Aktivator des fibrinolytischen Fermentsystems oder um einen erhöhten Verbrauch handelt, läßt sich aus den vorliegenden Untersuchungen nicht entscheiden.

Sehr interessant sind die Ergebnisse bei 3 Patientinnen mit einer Verbrauchskoagulopathie. Hier konnten ebenfalls erniedrigte Werte bei Ablauf der intravasalen Gerinnung festgestellt werden, die sich nach ca. 2 bis 3 Tagen normalisierten. Zu berücksichtigen ist, daß bei einer Patientin ein Nierenschaden vorlag.

Da bei der Eklampsie auf Grund der Untersuchungen von McKay eine protrahierte intravasale Gerinnung angenommen werden kann, die zu Fibrinablagerungen in den Glomerulumschlingen der Niere führt, könnte die verminderte Urokinase- Aktivität dadurch erklärt werden, daß die Urokinase bei der Aktivierung der reparativen Fibrinolyse, die zum Abbau der Fibrinniederschläge führt, in höherem Maße verbraucht wird.

Der gleiche Mechanismus mit erhöhtem Aktivatorverbrauch würde die erniedrigte fibrinolytische Aktivität im Urin bei der Verbrauchskoagulopathie erklären.

Literaturverzeichnis

1. Albrechtsen,O.K.: The fibrinolytic activity of human tissues. Brit.J.Haematol. 3,284,1957
2. Albrechtsen,O.K.: Effect of estradiol on fibrinolytic activity of rat uterus. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 94,700,1957
3. Altchek,A.: Electron Microscopy of Renal Biopsies in Toxemia of Pregnancy. J.Amer.Med.Ass. 175,791,1961
4. Astrup,T.,O.K.Albrechtsen: Estimation of the plasminogen activator and the trypsin inhibitor in animal and human tissues. Scand.J.clin.Lab.Invest. 9,233,1957
5. Astrup,T.,M.Claassen: The fibrinolytic and thromboplastic activities of the arterial wall. Trans. 6 th Congress Europ.Soc.Haematol. Copenhagen 1957. 455. Karger, Basel.
6. Astrup,T.,P.M.Permin: Fibrinolysis in the animal organism.Nature. 159,681,1947
7. Astrup,T.,S.Mullertz: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch.Biochem.Biophys. 40,346,1952
8. Coppitz,A.,P.Zulli: Studio bioptico e funzionale del rene in corso di gravidanza. Arch.Vecchi.anat.pat. 25,533,1957
9. Dieckmann,W.J.,Ch.P.McCartney und J.P.Harrod,jr.: Kidney Biopsies in Multiparous Patients with Vascular Renal Disease in Pregnancy. Amer.J.Obstetr.Gynec. 75,634,1958

10. Dolly Cannamela,McCall and D.L.Kline: Mechanism of Action and some Properties of a Tissue Activator of Plasminogen. Thromb.et Diath.Haemorrh. (Stuttg.) 14,116,1965
11. Fletcher,A.P.,N.Alkjaersig,S.Sherry,E.Genton,J.Hirsh, F.Bachmann: The development of urokinase as a thrombolytic state in man by its intravenous infusion. J.Lab.clin.Med. 65,713,1965
12. Fotios E.Smyrniotis,Anthony P.Fletcher,Norma Alkjaersig and Sol Sherry: Urocinase Excretion in Health and its. Alteration in Certain Disease States. Thromb.et Diath.Haemorrh. (Stuttg.) 3,257,1959
12a. v.Kaulla,Kurt N.: Chemistry of Thrombolysis: Human fibrinolytic enzymes. 34,1963
13. Kjeldgaard,N.O.: Discussion Trans. 6 th Congress Europ.Soc.Haematol. Copenhagen 1957. 474.Karger,Basel.
14. Moltke,P.: Plasminogen activator in animal meninges. Proc.Soc.exp.biol.Med. 98,377,1958
15. Pirani,C.L.,V.E.Pollak,R.Lannigan,J.B.Nettles und P.Stein: Light and Electromicroscopic Studies of the Renal Lesions in Toxemia of Pregnancy with Observations on Some Clinicopathologic Relationships. Path.et microbiol. 24,586,1961
16. Pollak,V.E. und R.M.Kark: The Toxemias of Pregnancy and the Renal Lesion of Preeclampsia. Amer.J.Med. 30,181,1961
17. Pollak,V.E. und J.B.Nettles: Preliminary Observations on the Differential Diagnosis of Toxemias of Pregnancy by Means of Renal Biopsy. Amer.J.Obstetr.Gynec. 79,866,1960
18. Roberts,H.R.,T.Astrup: Content of tissue activator of plasminogen in monkey tissue. Thromb.et Diath. Haemorrh. (Stuttg.) 1,376,1957

19. Todd,A.S.: Fibrinolysis autographs. Nature 181,495,1958
20. Todd,A.S.: The histological lokalization of fibrinolysin activator. J.Path.Bact. 78,281,1959
21. Worowsky,K.,S.Niewiarowsky,J.Prokopowicz: Fibrinolysis and Fibrinogen Breakdown Products (Antithrombin VI) in Renal Venous Blood in Dog. Thrombos.et Diath.Haemorrh. (Stuttg.) 12,87,1964

Herrn Privatdozent Dr. med. D. Steichele danke ich für die Überlassung der Arbeit, für die wissenschaftliche Beratung und sein stets verständnisvolles Entgegenkommen.

Lebenslauf

Am 4.7.1940 wurde ich, Hilmar May, als Sohn des Studienassessor Hilmar May und seiner Ehefrau Ursula in Göttingen geboren.

Von Ostern 1947 bis Ostern 1951 besuchte ich die Volksschule in Alfeld/Leine, anschließend den altsprachlichen Zweig der dortigen Oberschule bis Herbst 1958. Dann wechselte ich auf das Gymnasium Andreanum in Hildesheim, wo ich am 3.3.1960 die Reifeprüfung bestand.

1960 bis 1963 studierte ich an der Universität Göttingen, wo ich 1961 das Vorphysikum ablegte. Im Anschluß daran studierte ich bis Sommersemester 1965 in Erlangen; dort bestand ich im Wintersemester 1963/64 die ärztliche Vorprüfung. Ab Sommersemester 1965 studierte ich in Tübingen, wo ich im Sommersemester 1967 mein medizinisches Staatsexamen ablegte.

Meine beiden Medizinalassistentenjahre absolvierte ich am Städtischen Krankenhaus in Hildesheim.